

Refusjonsrapport

Aripiprazol (Abilify Maintena) til
behandling av schizofreni.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

01-07-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for aripiprazol (Abilify Maintena) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne stabilisert med oral aripiprazol.

Bakgrunn:

Abilify Maintena (aripiprazol depotinjeksjon) er indisert for behandling av voksne pasienter som er stabile på behandling med aripiprazol tabletter. Lundbeck har søkt om refusjon for dette bruksområdet.

Vi vurderer at legemiddelforskriftens faglige kriterier om hhv alvorlighet, langvarighet og klinisk virkning er oppfylt for Abilify Maintena.

Søker har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som forutsetter at Abilify Maintena har minst like god effekt som sammenligningsalternativene. Legemiddelverket finner det rimelig å sammenligne med øvrige depotinjeksjoner av atypiske antipsykotika, og har godtatt søkers nettverksmetaanalyse som grunnlag for å kunne hevde effektivitet. Forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse er derved til stede.

Prisen per behandling med aripiprazol tilnærmet lik prisen på sammenligningsalternativene. Det er hovedsakelig administrasjonskostnader og oppstartskostnader som utgjør forskjellen mellom de ulike behandlingene. Aripiprazol har lave oppstartskostnader og færre administrasjoner enn komparatorene og blir derfor et rimeligere behandlingsalternativ.

For pasienter som ikke har problemer med etterlevelse av oral vedlikeholdsbehandling vil imidlertid ingen av de langtidsvirkende sammenligningsalternativene være kostnadseffektive.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Abilify Maintena (aripiprazol depotinjeksjon) innvilges generell refusjon med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne stabilisert med oral aripiprazol.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
-72	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse	-	-F2	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse	-	
<u>Vilkår:</u> ingen						

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 SCHIZOFRENI	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 Behandling med aripiprazol (Abilify Maintena).....	8
1.2.2 Valg av komparator.....	9
1.2.3 Behandling med komparator (risperidon, olanzapin, paliperidon LAI).....	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ARIPIPRAZOL (ABILIFY MAINTENA)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER AV ARIPIPRAZOL	9
2.2 OVERSIKT OVER STUDIER IDENTIFISERT I DET SYSTEMATISKE LITTERATURSØKET:	9
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.3.1 Nettverksmetaanalysens relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	11
2.3.2 Kvalitet og troverdighet av dokumentasjonen	12
2.3.3 Analysemetode.....	13
2.3.4 Rapportering (kvalitet og transparens)	13
2.3.5 Oppsummering	15
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ARIPIPRAZOL (ABILIFY MAINTENA).....	16
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	16
3.1.1 Pasientpopulasjonen.....	16
3.1.2 Intervensjon	16
3.1.3 Komparator	16
3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	16
3.1.5 Kostnader (input data).....	16
3.2 RESULTATER	19
3.2.1 Totale kostnader	19
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	19
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	20
3.4.1 Relevans av analysen mht. søkt PICO	20
3.4.2 Kostnadsdata	21
3.5 OPPSUMMERING	21
4 DISKUSJON	21
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	21
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	22
6 KONKLUSJON	25
REFERANSER	26

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: H. Lundbeck AS

Preparat: Abilify Maintena
Virkestoff: Aripiprazol
Indikasjon: Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne stabilisert med oral aripiprazol.

ATC-nr: N05A X12

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 22-01-2014
Saksbehandling startet: 29-01-2014
Opphold i saksbehandlingen: 0 dager
Vedtak fattet: 01-07-2014
Saksbehandlingstid: 153 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Schizofreni

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekking og svekket sosial fungering. Sykdommen er preget av perioder hvor pasienten er ute av stand til å skjelle mellom virkelighet og egne forestillinger.

Sykdommen har varierende forløp og alvorlighetsgrad. Schizofreni rammer begge kjønn like hyppig og begynner ofte i 15-30 års alderen. Lidelsen medfører redusert evne til å ta vare på seg selv personlig og økonomisk og forårsaker store belastninger for pasienten og pårørende. De fleste pasienter blir avhengig av offentlig helsehjelp og/ eller familie for å mestre tilværelsen. Symptomer som er typiske for schizofreni inndeles i to hovedkategorier; positive symptomer som omfatter psykoser, hallusinasjoner, vrangforestillinger, forvirring og negative symptomer med apati, rastløshet, depresjon og konsentrasjonsvansker. Livstidsrisikoen er på 5-10 %. Pasientene vil ofte ikke erkjenne sin sykdom eller behovet for behandling. Pasienter med schizofrenidiagnose har ofte i tillegg andre psykiske lidelser slik som tvangslidelser, depresjoner og panikkidelser. Omlag 5-10 prosent begår selvmord. I Norge har vi til en hver tid 12-16 000 personer diagnostisert med schizofreni. Sykdommen debuterer ofte som et psykotisk gjennombrudd som i de fleste tilfeller krever sykehusinnleggelse.

1.2 Behandling

Behandlingen av schizofreni består av medikamentell og ikke medikamentell behandling som samtalerterapi og psykososiale tiltak. Målet er best mulig rehabilitering og utsettelse av tilbakefall. Ved første psykotiske episode bør behandling fortsette i 2 år. Pasienter med dårlig premorbid funksjon, sykdomsutvikling over tid samt langsom eller kun delvis effekt av behandlingen bør behandles lenger. Ved tilbakefall bør behandlingen fortsette i 5 år (1).

Antipsykotisk medisin

Det skiller mellom førstegenerasjonsmidler (typiske antipsykotika) med sterk D2-reseptor antagonisme (haloperidol, zukloperitksol, klorpromazin, perfenazin m.fl.) og annengenerasjonsmidler (atypiske antipsykotika). Disse har også D2-antagonistisk effekt, men er i tillegg potente 5-HT2-antagonister, og har i varierende grad effekt på andre reseptorsystemer. De har betydelig mindre tendens til å gi motoriske bivirkninger, men flere gir sedasjon, og man ser i større grad metabolske bivirkninger. Eksempler på annengenerasjon atypiske antipsykotika er klozapin, olanzapin, sertindol, risperidon, kvetiapin, paliperidon m.fl.

Medikamentell behandling med antipsykotika er forbundet med en rekke bivirkninger. Atypiske antipsykotika gir færre motoriske bivirkninger og har lavere forekomst av psykiske bivirkninger enn typiske antipsykotika. De har en gunstigere effekt på kognitiv funksjon og tolereres som oftest bedre av pasientene. Det er denne gruppen antipsykotika som vanligvis er førstevalget ved behandling av schizofreni.

Behandling med depotformuleringer av antipsykotika

Det antas at omkring halvparten av pasientene med schizofreni ikke har sykdomsinnsikt. Dette, kombinert med bivirkninger, er sannsynligvis grunnen til at mange av pasientene ikke tar medisiner slik som foreskrevet. Det er vist at pasienter som behandles med antipsykotika har stort frafall fra behandlingen (2). I en rapport fra Kunnskapscenteret ble det funnet at frafall på inntil 93% var rapportert i enkelte av de inkluderte studiene (3). Til tross for dette er det relativt begrenset utvalg av antipsykotika i depotformuleringer. Blant de atypiske finner vi depotformuleringer av: risperidon, olanzapin, paliperidon som depotinjeksjoner (Long-Acting Injectable – LAI) eller kvetiapin (depottablett).

Det er enkelte potensielle fordeler med depotinjeksjoner (LAI) i behandlingen av schizofreni. Depotformuleringer frigjør virkestoffet langsomt og jevnt over tid og sikrer stabil konsentrasjon som resulterer i økt toleranse. Enkelte pasienter kan redusere dosen noe som medfører færre bivirkninger. LAI formuleringer skal tas kun 1-2 ganger per måned i motsetning til tabletter som må tas 1-2 ganger daglig, og dette kan potensielt øke behandlingsetterlevelse. Utfordringen for LAI depotformuleringer i forhold til tabletter er mindre fleksibilitet med dosejusteringer for å finne optimal dosering.

Kommentar: *Schizofreni anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. alvorlighet. Det er som regel nødvendig med vedlikeholdsbehandling over lang tid for å forhindre tilbakefall Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. varighet anses som oppfylt.*

1.2.1 Behandling med aripiprazol (Abilify Maintena)

Aripiprazol (long-acting) er en depotinjeksjon av aripiprazol som tilhører gruppen atypiske antipsykotika. Aripiprazol virker som en partiell agonist på dopamin D2 og serotonin 5-HT1A reseptorer, og som en antagonist på 5-HT2 reseptorer. Depotformuleringen skal kun benyttes til vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne som er stabilisert med oral aripiprazol.

Abilify Maintena er vist non-inferior i forhold til oral aripiprazol i en 38-ukers dobbeltblind, randomisert studie.

Dosering:

Abilify Maintena er beregnet på i.m. injeksjon en gang per måned, og skal kun administreres av helsepersonell. Anbefalt start- og vedlikeholdsdose er 400 mg, og den første dosen skal administreres sammen med 14 dagers behandling med oral aripiprazol.

Bivirkninger:

CHMP har konkludert med at sikkerhetsprofilen til aripiprazol depotinjeksjon tilsvarer oral aripiprazol. Den hyppigst forekommende bivirkningen er vektøkning. Det kunne se ut til å være høyere forekomst av EPS bivirkninger ved depotformuleringen enn ved den orale formuleringen, og søker ble pålagt å utføre en tilleggsstudie for å få klarhet i dette.

1.2.2 Valg av komparator

Søker har valgt å sammenligne Abilify Maintena med andre depotinjeksjoner av atypiske antipsykotika. Bruken av Abilify Maintena vil antagelig først og fremst fortrenge andre depotinjeksjoner av antipsykotika, da det må antas at pasienter som har behov for dette, får depotinjeksjoner som vedlikeholdsbehandling i dag. I noen grad vil det nok også skje en fortrenkning av aripiprazol tabletter. Legemiddelverket kan godta at komparator i dette tilfellet er andre depotinjeksjoner. Kvetiapin depottabletter anses ikke å være relevant komparator. Depotinjeksjonene administreres 1-2 ganger per måned, mens kvetiapin depottabletter gis 1 gang daglig, og representerer derfor heller et alternativ til tabletter som doseres en eller flere ganger daglig. Blant de atypiske antipsykotika er depotinjeksjoner av virkestoffene risperidon, olanzapin og paliperidon tilgjengelige i dag.

1.2.3 Behandling med komparator (risperidon, olanzapin, paliperidon LAI)

Det er utført en nettverksmetaanalyse der Abilify Maintena er sammenlignet med øvrige tilgjengelige depotinjeksjoner av antipsykotika beregnet for vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med schizofreni.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ARIPIPRAZOL (ABILIFY MAINTENA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier av aripiprazol

Effektdokumentasjonen for aripiprazol LAI bygger på to studier med varighet av vedlikeholdsbehandlingen på hhv 52 og 38 uker.

I en dobbeltblind, randomisert studie (referert som Kane 2012 i tabell 1) ble pasienter med schizofreni stabilisert på oral aripiprazol randomisert til aripiprazol LAI (400 eller 300 mg en gang pr måned) eller til placebo i forholdet 2:1. Primært endepunkt var tid til forverring av psykotiske symptomer/ forestående tilbakefall. Aripiprazol LAI forlenget signifikant tid til forestående tilbakefall sammenlignet med placebo (4).

Den andre studien er en non-inferiority studie der aripiprazol-LAI er sammenlignet med oral aripiprazol blant pasienter med schizofreni stabilisert med oral aripiprazol (5) (referert som Fleischhacker 2012b i tabell 1). Abilify LAI (400 mg) hadde sammenlignbar effekt med oral aripiprazol på andel pasienter som hadde tilbakefall eller forestående tilbakefall. Ved studieslutt hadde Abilify-LAI signifikant forbedret PANSS symptom skår vs. oral aripiprazol.

Legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant effekt som vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne som er stabilisert med oral aripiprazol.

2.2 Oversikt over studier identifisert i det systematiske litteratursøket:

I tillegg til de to RCT-ene som er nevnt i kapittel 2.1, ble fire andre studier identifisert.

Tabell 1 - Oversikt over studier inkludert i nettverksmetaanalysen

Study name	Treatment arms	Time horizon (weeks)	Relapses	AE-related disc's	Non AE-related disc's	Completers in remission	Total number of patients
Fleischhacker 2012a ^[37]	Paliperidone palmitate	53	95	29	100	155	379
	Risperidone LAI	53	56	25	105	184	370
Fleischhacker 2012b ^[41]	Aripiprazole once-monthly	38	22	8	39	196	265
	Aripiprazole oral	38	21	7	60	178	266
	Placebo ^a	38	29	7	34	61	131
Hough 2010 ^[28]	Paliperidone palmitate	31	36	3	28	139	206
	Placebo	42	97	2	27	78	204
Kane 2002 ^[29]	Haloperidol depot ^b	52	17	1	18	44	80
	Placebo ^a	52	15	0	2	8	25
Kane 2010 ^[29]	Olanzapine pamoate ^c	24	68	21	91	419	599
	Olanzapine oral	24	23	8	33	258	322
	Placebo ^a	24	42	6	20	76	144
Kane 2012 ^[14]	Aripiprazole once-monthly	52	27	9	31	202	269
	Placebo	52	53	5	15	61	134

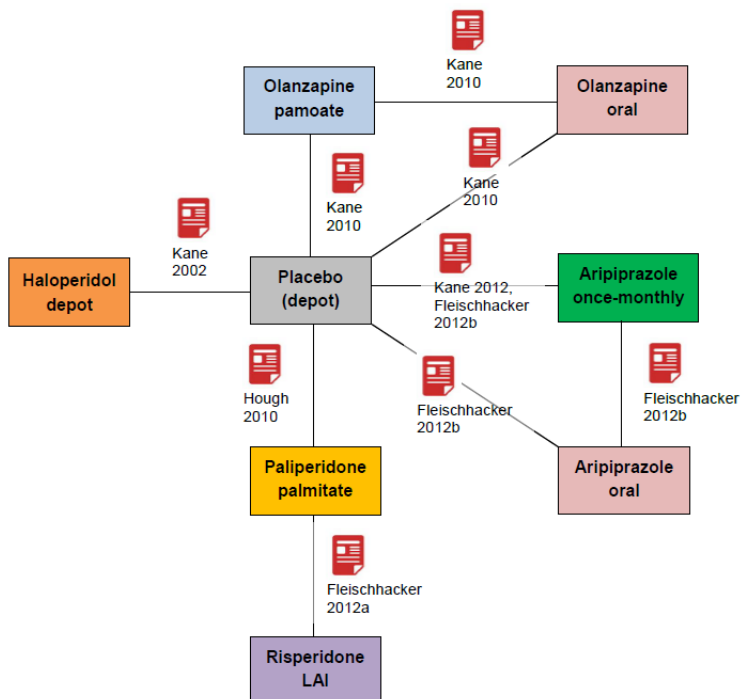
Notes: disc's = discontinuations

^a Sub-therapeutic dose of the active long-acting injectable comparator

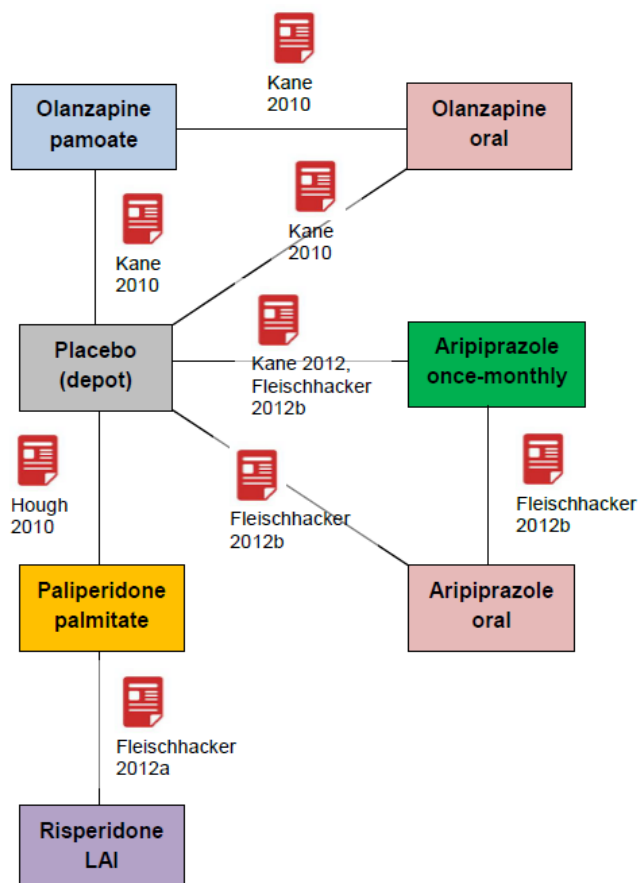
^b Aggregated data for haloperidol depot 200mg, 100mg and 50mg once monthly

^c Aggregated data for olanzapine pamoate 150mg and 300mg biweekly, and 405mg four weekly

Figur 1- nettverk for utfallsmål relatert til effekt



Figur 2 - nettverk for utfallsmål relatert til bivirkninger



2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.3.1 Nettverksmetaanalysens relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Det er utført et systematisk litteratursøk som tar sikte på å identifisere studier med effekt- og sikkerhetsdata relatert til vedlikeholdsterapi for stabile pasienter med schizofreni. *Pasientpopulasjonen som er inkludert ved hjelp av kriteriene i litteratursøket anses som relevant for den pasientpopulasjonen det søkes om refusjon for.*

Første- og annengenerasjons langtidsvirkende injiserbare antipsykotika ble ansett som relevante komparatorer for aripiprazol. *Legemiddelverket er enige i valget av komparatorer.*

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

De valgte utfallsmålene var i samsvar med endepunkter benyttet i NICE sin guideline for schizofrenibehandling. Effektmålene var definert slik at de er gjensidig ekskluderende: andel pasienter med tilbakefall, andel pasienter som avsluttet behandling pga. bivirkninger, andel pasienter som avsluttet behandling av andre årsaker og andel pasienter som fortsatte med vedlikeholdsbehandling. Søker har begrunnet hvorfor de ikke anser PANSS skår som relevant utfallsmål ved vedlikeholdsbehandling av stabile pasienter. *Legemiddelverket aksepterer de valgte effektutfallsmålene.*

Når det gjelder bivirkninger, har søker valgt å legge vekt på vektøkning og forekomst av ekstrapyramidale symptomer. *Valget er tilstrekkelig godt begrunnet.*

I følge Legemiddelverket er det ikke forhold ved pasientpopulasjonen, intervensjon, komparator eller utfallsmål som blir utilstrekkelig belyst ved de valgene som er gjort ovenfor.

2.3.2 Kvalitet og troverdighet av dokumentasjonen

Metoden for det systematiske litteratursøket er godt beskrevet, og seleksjonskriteriene anses å være egnet til å fange opp alle relevante randomiserte kontrollerte studier. Det er søkt i relevante databaser (inkludert PsychInfo), og det er også søkt blant abstract/ postere publisert på de viktigste kongressene. Manuelt søk i clinicaltrials.gov er også utført. Søket er imidlertid i utgangspunktet begrenset til engelskspråklige artikler, og søker har ikke gjort rede for hvor mange studier man potensielt går glipp av med denne begrensningen.

Søker har gjort en kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene i samsvar med CRD og Cochrane sine retningslinjer.

De identifiserte studiene danner et sammenhengende nettverk av studier som gjør en nettverksanalyse meningsfull. Det er ingen tegn til at rapporteringsbias har forekommet ved selektiv rapportering av utfall i de inkluderte publikasjonene. For tre av studiene er det imidlertid gjort antagelser om at en subterapeutisk dose av aktivt legemiddel tilsvarer placebo. Det var ingen «ekte» placebo gruppe i disse studiene (5-7).

En svakhet ved analysen er at søker ikke har diskutert mulige effektmodifikatorer, og derfor heller ikke har noen diskusjon relatert til hvorvidt det er systematiske forskjeller i disse mellom de ulike studiene som inngår i nettverket. Det er imidlertid gjort en sammenstilling av baseline karakteristika for de inkluderte studiene, og det er relativt homogene pasienter som inngår i analysen, både mht. alder, varighet av schizofreni, og at de var i stabil fase ved studiestart.

Litteratursøket er komplett opp til mai 2013. Den helseøkonomiske analysen er utarbeidet i januar 2014. Det hadde vært ønskelig med et oppdatert søk før innsendelse av søknaden som kunne avdekke hvorvidt sentrale studier som ville kreve en vurdering av eventuell inklusjon, var blitt publisert i ettertid.

2.3.3 Analysemetode

Det er benyttet anerkjente statistiske metoder for nettverksmetaanalysene, og det er ikke foretatt naive sammenligninger. Det er kun tilgjengelig indirekte sammenligninger, og derfor ikke gjort noen sammenligning av resultater fra direkte og indirekte evidens.

Det er benyttet en random effects modell for sammenligning av utfallsmål relatert til effekt. Dette er kun begrunnet ut fra best tilpasning til data, og ikke begrunnet ut fra kjennskap til terapiområdet. For utfallsmålene relatert til bivirkninger (vektøkning og EPS) er derimot en fixed effect modell benyttet, også uten annen begrunnelse enn best tilpasning. Fixed effect modellen antar at den virkelige behandlingseffekten (her: forekomst av bivirkninger) er lik i alle studiene som sammenligner de samme behandlingene. Selv om studiene var homogene mht. at de hadde tilstrekkelig lang oppfølgingstid, og at pasientene var stabile og kandidater for vedlikeholdsbehandling, er dette neppe tilstrekkelig til å vurdere at det er plausibelt at det vil være en fast forekomst av *bivirkninger* uavhengig av hvilken pasientpopulasjon som blir studert. Det ble bl.a. ikke trukket ut data relatert til vekt eller BMI ved baseline, hvilket kan være relevant for vektøkning.

Søker har ikke gitt en valid forklaring for valgt modell, men siden det er utført sensitivitetsanalyser der den ikke-valgte modellen er benyttet, mener Legemiddelverket at denne mangelen ikke er alvorlig.

2.3.4 Rapportering (kvalitet og transparens)

Søker har levert både grafisk og tabellarisk oversikt over studiene som inngår i nettverksmetaanalysen, og angitt hvor mange RCT som bidrar til informasjon for den enkelte sammenligning. De individuelle studieresultatene er også angitt. Parvise sammenligninger mot placebo er angitt med tilhørende mål for usikkerhet.

Det mangler en diskusjon av hvorvidt viktige pasientkarakteristika kan ha påvirket behandlingseffekt i de ulike studiene, men pasientpopulasjonen i de ulike studiene synes å være relativt homogene.

Nettverksmetaanalysen estimerer at aripiprazol depotinjeksjon har like gunstig effektprofil som de andre depotinjeksjonene med lav sannsynlighet for tilbakefall (8,4%), lav sannsynlighet for avbrudd av behandling (2,1% pga. bivirkninger og 8,8% av andre årsaker), hvilket medfører høy sannsynlighet for å bli værende på behandling (80,8%). Analyse av bivirkninger antyder at aripiprazol depotinjeksjon er forbundet med 11,2% sannsynlighet for en vektøkning på $\geq 7\%$, og 14,3% sannsynlighet for at EPS skal oppstå.

Tabell 2 - resultater av nettverksmetaanalysen mht. effekt

Treatment	HR	95% LCI	95% UCI	26-week probability	95% LCI	95% UCI
Relapse						
Placebo LAI	1.00			27.60%	18.50%	39.30%
Aripiprazole once-monthly	0.26	0.12	0.51	8.40%	3.30%	17.10%
Paliperidone Palmitate	0.44	0.14	1.00	12.20%	3.40%	28.70%
Risperidone LAI	0.27	0.05	0.84	7.70%	1.20%	23.80%
Olanzapine Pamoate	0.40	0.13	0.91	11.50%	3.50%	27.30%
Discontinuation due to AEs						
Placebo LAI	1.00			2.50%	1.00%	5.00%
Aripiprazole once-monthly	0.74	0.17	2.12	2.10%	0.30%	6.80%
Paliperidone Palmitate	4.69	0.16	22.24	8.50%	0.30%	46.90%
Risperidone LAI	5.92	0.09	26.91	8.40%	0.20%	53.00%
Olanzapine Pamoate	1.24	0.14	4.03	3.00%	0.30%	11.80%
Discontinuation due to other than AEs						
Placebo LAI	1.00			11.30%	5.80%	18.80%
Aripiprazole once-monthly	0.80	0.25	1.55	8.80%	2.60%	21.10%
Paliperidone Palmitate	1.49	0.28	4.14	14.90%	2.90%	42.50%
Olanzapine Pamoate	1.27	0.27	3.56	14.00%	2.90%	39.30%
Risperidone LAI	2.00	0.18	6.59	16.80%	1.70%	58.10%

HR = Hazard Ratio, LAI = Long acting injectable, LCI = Lower credible interval, UCI = Upper credible interval.
Data for Haloperidol LAI, Aripiprazole oral and Olanzapine Oral not shown.

Tabell 3 - resultater fra nettverksmetaanalysen mht. bivirkninger

Treatment	OR	26-week probability	95% LCI	95% UCI
>7% Weight Gain				
Placebo	1.00	5.40%	3.60%	7.2%
Aripiprazole once-monthly	2.24	11.20%	6.50%	18.40%
Paliperidone Palmitate	2.47	11.90%	4.20%	26.10%
Risperidone LAI	2.70	12.80%	4.20%	29.10%
Olanzapine Pamoate	2.42	12.00%	6.60%	20.30%
EPS				
Placebo	1.00	9.10%	6.80%	11.50%
Aripiprazole once-monthly	1.68	14.3%	9.7%	20.4%
Paliperidone Palmitate	1.99	16.3%	8.2%	28.4%
Risperidone LAI	2.43	19.1%	9.0%	34.5%
Olanzapine Pamoate	1.14	10.1%	5.5%	17.6%

*OR = Odds Ratio, LAI = Long acting injectable, LCI = Lower credible interval, UCI = Upper credible interval.
Data for Haloperidol LAI, Aripiprazole oral and Olanzapine Oral not shown.*

Legemiddelverket mener at konklusjonen er rimelig forutsatt at antagelsene som er gjort, er gyldige.

Søker har forsøkt å redusere usikkerheten knyttet til antagelser som ligger til grunn for analysen ved å utføre sensitivitetsanalyser i de tilfellene søker har gjort viktige antagelser.

Det ble utført seks ulike sensitivitetsanalyser der det var knyttet stor usikkerhet til valg som ble gjort i base case analysen. Blant annet ble det gjort sensitivitetsanalyse der fixed effect modellen ble benyttet i stedet for random effects modellen. Det var liten forskjell i HR for tilbakefall mellom de to metodene. Noe større forskjeller ble observert for endepunktene relatert til behandlingsavbrudd – som kun var basert på relativt få observasjoner. Videre ble det utført sensitivitetsanalyse der kun studier med «ekte» placeboarm ble inkludert, og sensitivitetsanalyser der andre studier ble utelatt av ulike årsaker.

Forskjellene mellom base case analysen og sensitivitetsanalysene var små, og samtlige scenarioer førte til samme konklusjon med hensyn til risiko for tilbakefall og behandlingsavbrudd pga. bivirkninger. Søker konkluderer med at mixed treatment analysen er robust, selv om det er betydelig usikkerhet knyttet til punkttestimatene.

2.3.5 Oppsummering

I mangel av direkte sammenlignende studier mellom aripiprazol depotinjeksjon og andre depotinjeksjoner av antipsykotika, mener Legemiddelverket at den innsendte nettverksmetaanalysen støtter en antagelse om at aripiprazol depotinjeksjon har

tilsvarende effekt, og tilsvarende sannsynlighet for behandlingsavbrudd pga. bivirkninger som øvrige depotinjeksjoner som allerede har refusjon i dag. Vilkår for en kostnadsminimeringsanalyse anses derfor som oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ARIPIPRAZOL (ABILIFY MAINTENA)

Søker har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse mot tre andre atypiske langtidsvirkende injeksjonsbehandlinger som forebygger tilbakefall av schizofren episode. Legemiddelverket vurderer effekten av de tre komparatorene som likeverdig med aripiprazol injeksjon, se diskusjon i avsnitt 2.3. Legemiddelverket har tidligere vurdert de tre komparatorene refusjonsverdige for forhåndsgodkjent refusjon.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellen består av tre kostnadskomponenter: Legemiddelkostnader, ekstra kostnader i oppstartsfasen og administrasjonskostnader. Disse kostnadene summeres så over en tidshorisont på ett år for å finne hvilken legemiddelbehandling som er billigst for samfunnet.

3.1.1 Pasientpopulasjonen

Voksne pasienter med schizofreni stabilisert med oral behandling.

3.1.2 Intervensjon

Aripiprazol langtidsvirkende injeksjon er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med oral aripiprazol.

3.1.3 Komparator

Komparatorer er tre ulike atypiske langtidsvirkende injeksjoner: Olanzapinpamoat (Zypadhera), paliperidonpalmitat (Xeplion) og risperidon LAI (Risperdal Consta).

3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt, bivirkninger og helsenytte antas likt som komparatorene, se diskusjon i avsnitt 2.2.1.

3.1.5 Kostnader (input data)

Søker har inkludert tre kostnadskomponenter ved de ulike legemiddelbehandlingene:

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene i rapporten er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase(8).

Komparatorene finnes i ulike styrker til forskjellige priser. Søker har antatt at kun en representativ styrke av hver komparator er riktig å sammenligne aripiprazol injeksjon med. Dette er, ifølge søker, basert på salgsstatistikk for de ulike komparatorene.

Legemiddelpriser for de ulike styrkene er oppsummert i tabell 4. Styrken som er brukt videre i sammenligningen er uthevet med fet skrift.

Tabell 4 - Legemiddelpriser

Produkt	Enhetskostnader
Aripiprazole (Abilify Maintena)	
400 mg	NOK 2 803,20
Olanzapine Pamoate (ZypAdhera)	
210mg	NOK 1 560,90
300mg	NOK 2 092,80
405mg	NOK 2 678,10
Paliperidone Palmitate (Xeplion)	
50mg	NOK 2 020,00
75mg	NOK 2 803,20
100mg	NOK 3 492,20
150mg	NOK 4 734,10
Risperidone LAI (Risperdal Consta)	
25mg	NOK 982,30
37.5mg	NOK 1 346,20
50mg	NOK 1 662,60

Administrasjonskostnader

Søker har hentet administrasjonskostnadsdata fra Legemiddelverkets refusjonsrapport for komparatoren paliperidon palmitat(9). Kostnadene skal gjenspeile ressursbruk når injeksjonen administreres av psykiatrisk sykepleier. Enhetskostnad per injeksjon er beregnet til 1 127,39 NOK. I tillegg har pasienter som får olanzapinpamoat en risiko for å få PDSS (Post injection sedation and delirium syndrome). Disse pasientene må derfor monitoreres i tre timer etter injeksjonen. Legemiddelverkets refusjonsrapport av paliperidon palmitat la til grunn en antakelse om at denne monitoreringskostnaden tilsvarer kostnaden til halve kostnaden av en injeksjon. Dette gir en antatt enhetskostnad per injeksjon for olanzapinpamoat på 1691,10 NOK.

De ulike behandlingsregimene har også ulikt antall administrasjoner. Tabell 5 oppsummerer antall administrasjoner og kostnad per administrasjon for de respektive styrkene i sammenligningsgrunnlaget.

Tabell 5 - Administrasjonskostnader

Produkt	Enhetskostnad	Antall administrasjoner i måneden	Kilder
Aripiprazole once-monthly	NOK 1 127,39	1	Legemiddelverkets refusjonsrapport(9), SPC
Olanzapine Pamoate	NOK 1 691,10	1*	Legemiddelverkets refusjonsrapport(9), SPC
Paliperidone Palmitate	NOK 1 127,39	1	Legemiddelverkets refusjonsrapport(9), SPC
Risperidone LAI	NOK 1 127,39	2	Legemiddelverkets refusjonsrapport(9), SPC

*Mildere styrker av olanzapin pamoate kan ha 2 administrasjoner per måned. Disse vil derfor ha høyere totale administrasjonskostnader.

Kostnader i oppstartsfasen

Ved oppstart av behandling med langtidsvirkende injeksjoner for forebygging av tilbakefall må pasientene i en begrenset oppstartsperiode få en oppstartsbehandling med økte doseringer, ved enten injeksjoner, oral behandling eller en kombinasjon av disse. Kostnader av tilleggsbehandling i oppstartsfasen er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6 - Tilleggsbehandling i oppstartsfasen

Produkt	Oppstartsbehandling	Legemiddelpris	Administrasjonskostnader
Aripiprazole (Abilify Maintena)	Oral Aripiprazol (15 mg): 1 tablett daglig i 14 dager som tillegg til injeksjonsbehandling	NOK 511	NOK 0
Olanzapine Pamoate 405 mg (ZypAdhera)	Olanzapine Pamoate (300mg): 4 administrasjoner	NOK 8371	NOK 6 764
Paliperidone 75 mg Palmitate (Xeplion)*	Paliperidone Palmitate: 100mg dag 1 + 150mg dag 8	NOK 8 226	NOK 2 255
Risperidone LAI 37,5 mg (Risperidol Consta)	Risperidone oral (5mg): 1 tablett daglig i 21 dager + Risperidone LAI 37,5: 2 administrasjoner	NOK 2847	NOK 2 255

3.2 Resultater

3.2.1 Totale kostnader

De samlede kostnadene for alle de ulike behandlingene er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7 - Totale kostnader

	Totale kostnader	Differanse
Aripiprazol	NOK 47 678	
Olanzapine Pamoate		
210mg	NOK 86 680	-NOK 39 002
300mg (2 uker)	NOK 98 381	-NOK 50 704
300mg (4 uker)	NOK 50 361	-NOK 2 683
405mg	NOK 63 197	-NOK 15 519
Paliperidone Palmitate		
50mg	NOK 45 102	NOK 2 576
75mg	NOK 53 718	-NOK 6 040
100mg	NOK 61 297	-NOK 13 619
150mg	NOK 74 957	-NOK 27 280
Risperidone LAI		
25mg	NOK 55 045	-7367,3475
37.5mg	NOK 64 507	-16828,7475
50mg	NOK 72 100	-24422,3475

Tabell 7 viser at behandling med aripiprazol er kostnadsbesparende for samtlige av søkers antatte sammenligningsbehandling (med fet skrift). Aripiprazol er også rimeligere enn de fleste andre styrkene.

Siden legemiddelprisene per behandling for de ulike behandlingene er tilnærmet like er det hovedsakelig administrasjonskostnader og oppstartskostnader som utgjør forskjellen mellom behandlingene. Aripiprazol har lave oppstartskostnader og færre administrasjoner enn mange av komparatorne og blir derfor et rimeligere behandlingsalternativ.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har ikke levert noen sensitivitetsanalyse, men tabell 7 skisserer kostnadene ved de ulike alternativene som antas å ha lik effekt. Av tabellen ser man at ett alternativ er rimeligere enn Abilify Maintena, paliperidonpalmitat 50 mg. Denne styrken av paliperidonpalmitat har en beskjeden markedsandel på 4% (se kapittel 5 Budsjettvirkninger).

Modellen åpner for et alternativt scenario uten kostnader til tilleggsbehandling i oppstartsfasen. Dette scenarioet vil gjenspeile kostnader per år etter det første behandlingsåret. I dette scenarioet er fortsatt aripiprazol det rimeligste blant de komparatorerne søker sammenligner seg med, selv om forskjellene er mindre enn i t.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht. søkt PICO

Aripiprazol langtidsvirkende injeksjon og alle sammenligningsalternativene i analysen skal, i følge de respektive preparatomtalene, benyttes som vedlikeholdsbehandling etter akutt oral behandling med samme virkestoff. Dvs. at det er lite rom for å bytte behandling fra et virkestoff til en annet. Dette innebærer den langtidsvirkende injeksjonen av aripiprazol i hovedsak vil erstatte oral aripiprazol som vedlikeholdsbehandling. Hovedprinsippet for valg av sammenligningsalternativ er, i følge våre retningslinjer(10), at de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemiddelet tas i bruk skal benyttes i analysen.

Vi vurderer likevel at de alternative langtidsvirkende injeksjonene analysen bygger på er relevante i denne sammenhengen. Det er fordi en del av den aktuelle pasientpopulasjonen kan ha store medisinske behov for depotformuleringen grunnet lav etterlevelse av oral vedlikeholdsbehandling. Ved å se på denne pasientpopulasjonen isolert er det behov for legemiddelformuleringer som forbedrer etterlevelsen og som dermed reduserer risikoen for tilbakefall betydelig. I denne sammenheng mener vi det er relevant å sammenligne de langtidsvirkende depotinjeksjonene mot hverandre.

For pasienter som ikke har problemer med etterlevelse vil imidlertid ingen av de langtidsvirkende sammenligningsalternativene være kostnadseffektive mot oral behandling.

Av tabell 7 ser man at styrken for paliperidonpalmitat 50 mg vil er rimeligere enn aripiprazol. Denne styrken er imidlertid lite omsatt. I tabell 8 under, er det benyttet et vektet snitt av kostnadene for styrkene etter andel av total omsetning for de respektive styrkene.

Alle sammenligningsbehandlingene tar utgangspunkt i behandlingen etter en periode med oral akuttbehandling av samme virkestoff. Vi mener det derfor er interessant å inkludere kostnaden av denne akuttbehandling i sammenligningen. De orale sammenligningsalternativenes formuleringer har alle mistet patent og er utsatt for generisk konkurranse og trinnpris. Legemiddelkostnaden på en 4-6 ukers akuttbehandling er dermed om lag 10-15 prosent av aripiprazol. De totale kostnadene for både akutt og ett års vedlikeholdsbehandling med aripiprazol vil likevel være lavere enn for sammenligningsalternativene, se tabell 8. Dette er imidlertid en forenklet sammenligning, da vi ikke har vurdert effektlikeverdighet av akuttbehandling.

Tabell 8 - Kostnader totalbehandling

Legemiddelbehandling	Kostnader vedlikeholdsperioder	Kostnader 5 ukers akuttbehandling	Totale kostnader
Aripiprazole	NOK 47 678	1 277,00	NOK 48 955
Olanzapine Pamoate	NOK 63 197	253,75	NOK 63 451
Paliperidone Palmitate	NOK 53 718	139,42	NOK 53 857
Risperidone LAI	NOK 64 507	139,42	NOK 64 646

3.4.2 Kostnadsdata

Søker har benyttet priser inkludert mva. I følge våre retningslinjer skal man bruke priser uten mva. Da dette treffer alle sammenligningsalternativene likt har det ingen betydning for utfallet av analysen.

Vi forventer at generisk risperidon LAI i løpet av få år vil komme på markedet og trigge prisreduksjon. Om og når denne generiske konkurranse vil finne sted er vanskelig å anslå. Legemiddelverket valgte derfor ikke å ta hensyn til dette på nåværende tidspunkt. Problemstillingen kan tas opp igjen når generisk konkurranse inntreffer eller ved endringer i prisnivået. Fremtidig prisutvikling bør gjenspeile dagens prisforhold for at aripiprazol kan forbli kostnadseffektiv behandling vs. risperidon gitt dagens bruk.

For en nærmere gjennomgang av administrasjonskostnader i denne analysen referer vi til Legemiddelverkets refusjonsrapport for paliperidonpalmitat (9).

3.5 Oppsummering

Aripiprazol har lave oppstartskostnader og færre administrasjoner enn komparatorene og blir derfor et rimeligere behandlingsalternativ. Dette gjelder også ved inkludering av oral akuttbehandling etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med langtidsvirkende injeksjon.

For pasienter som ikke har problemer med etterlevelse av oral vedlikeholdsbehandling vil imidlertid ingen av de langtidsvirkende sammenligningsalternativene være kostnadseffektive.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht. legemiddelforskriften

Abilify Maintena er et nytt alternativ til behandling med langtidsvirkende depotinjeksjon for pasienter med schizofreni. Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekking og svekket sosial fungering.

Pasienter som behandles med antipsykotika har stort frafall fra behandlingen og det antas at omkring halvparten av pasientene med schizofreni ikke har sykdomsinnsikt. Den aktuelle pasientpopulasjonen kan ha store medisinske behov for depotformulering grunnet lav etterlevelse av oral vedlikeholdsbehandling. Ved å se på denne pasientpopulasjonen isolert er det behov for legemiddelformuleringer som forbedrer etterlevelsen og som dermed reduserer risikoen for tilbakefall.

Legemiddelverket anser de faglige kriteriene om sykdommens alvorlighet og langvarighet som oppfylte.

I mangel av direkte sammenlignende studier mellom aripiprazol depotinjeksjon og andre depotinjeksjoner av antipsykotika, mener Legemiddelverket at den innsendte nettverksmetaanalysen støtter en antagelse om at aripiprazol depotinjeksjon har tilsvarende effekt og sannsynlighet for behandlingsavbrudd pga. bivirkninger som øvrige depotinjeksjoner som allerede har refusjon i dag.

Legemiddelverket anser at legemidlet har en godt dokumentert klinisk effekt for gjeldende indikasjon hos den omsøkte pasientpopulasjon. Det er sannsynliggjort at Abilify Maintena har tilsvarende effekt og sannsynlighet for behandlingsavbrudd som de øvrige depotinjeksjoner av atypiske antipsykotika.

Aripiprazol har lave oppstartskostnader og færre administrasjoner enn komparatorerne og blir derfor et rimeligere behandlingsalternativ. Dette gjelder også ved inkludering av oral akuttbehandling etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med langtidsvirkende injeksjon.


For pasienter som ikke har problemer med etterlevelse av oral vedlikeholdsbehandling vil imidlertid ingen av de langtidsvirkende sammenligningsalternativene være kostnadseffektive.

Legemiddelverket anser at det er sannsynlighetsovervekt for at Abilify Maintena er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Legemiddelverket mener derfor at det faglige kravet om at behandlingseffekten av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til kostnadene ved bruk av legemidlet, er oppfylt. Det er en forutsetning for kostnadseffektivitet at de aktuelle pasientene har et reelt behov for langtidsvirkende vedlikeholdsbehandling.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER













Siden aripiprazol er en rimeligere behandling enn mange av sammenligningsalternativene aripiprazol vil erstatte, blir budsjettvirkningene av forhåndsgodkjent refusjon beskjedne. I søkers beregninger vil forhåndsgodkjent refusjon av aripiprazol gi innsparinger for folketrygden.

Søker antar følgende scenario i beregning av budsjettvirkninger:

- Langtidsvirkende injeksjon av aripiprazol vil fortrenge  av markedet for langtidsvirkende injeksjoner som brukes vedlikeholdsbehandling mot schizofreni innen år fem. Dette tilsvarer andelen oral aripiprazol har i det markedet for oral behandling av schizofreni.
- Aripiprazol vil fortrenge en prosentvis like stor andel av hver av styrkene til de ulike komparatorvirkestoffene.
- Markedet for langtidsvirkende injeksjoner vil vokse i de neste fem årene. Veksten vil gradvis reduseres hvert år frem til år fem. Dette begrunnes at det fortsatt er en lav andel pasienter som får langtidsvirkende injeksjoner, samtidig som at stadig økning av antallet brukere gradvis vil nærme seg et toppunkt.
- Sykehusene finansierer om lag halvparten av behandlingene.

Tabell 9 oppsummerer direkte årskostnader per behandling for de ulike sammenligningsalternativene, samt markedsandeler i år 0 og i år 5. Tabell 10 oppsummerer antakelser om vekst i markedet og antall pasienter som potensielt vil få aripiprazol.

Tabell 9 – Årskostnader og markedsandeler

Komparator	Kostnad per behandling	Antall behandlinger i året	Årskostnad	Markedsandel år 0	Markedsandel år 5
Abilify Maintena	2 803,20 NOK	12	33 638,40 NOK		
Zypadhera 210 mg	1 560,90 NOK	26	40 583,40 NOK	5 %	
Zypadhera 300 mg (low)	2 092,80 NOK	13	27 206,40 NOK	11 %	
Zypadhera 300 mg (high)	2 092,80 NOK	26	54 412,80 NOK	5 %	
Zypadhera 405 mg	2 678,10 NOK	13	34 815,30 NOK	11 %	
Xeplion 50 mg	2 020,00 NOK	12	24 240,00 NOK	4 %	
Xeplion 75 mg	2 803,20 NOK	12	33 638,40 NOK	10 %	
Xeplion 100 mg	3 492,20 NOK	12	41 906,40 NOK	13 %	
Xeplion 150 mg	4 734,10 NOK	12	56 809,20 NOK	6 %	
Risperdal Consta 25 mg	982,30 NOK	26	25 539,80 NOK	9 %	
Risperdal Consta 37.5 mg	1 346,20 NOK	26	35 001,20 NOK	11 %	
Risperdal Consta 50 mg	1 662,60 NOK	26	43 227,60 NOK	13 %	

Tabell 10 – Vekst i markedet for langtidsvirkende depotinjeksjoner

	År 0	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter totalt	2690	3120	3534	3905	4208	4418
Vekstrate totalt	N/A	16 %	13 %	11 %	8 %	5 %
Markedsandel aripiprazol		■	■	■	■	■
Antall pasienter aripiprazol		■	■	■	■	■

Siden det kun er to av sammenligningsalternativene som er rimeligere enn aripiprazol, samtidig som fortregningen av alternativene er likt fordelt, vil aripiprazol totalt gi innsparinger for folketrygden. Tabell 1 oppsummerer budsjettvirkningene for Folketrygden.

Tabell 11 – Budsjettvirkninger for folketrygden - 1000 kr

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kostnader uten aripiprazol	■	■	■	■	■
Kostnader med aripiprazol	■	■	■	■	■
Differanse	■	■	■	■	■
Folketrygdens innsparing (50%)	-114	-389	-716	-1 081	-1 216

Søker antar, basert på salg av sammenligningsalternativene, at om lag halvparten av langtidsvirkende Abilify Maintena vil bli solgt på sykehus og således ikke tilfalle Folketrygdens budsjett.

Søker har ikke gjort fratrukk for hvordan utviklingen ville vært for aripiprazol på individuell refusjon. Det er likevel rimelig å anta at det ville vært et visst salg av aripiprazol på individuell refusjon, og det vil redusere budsjettvirkningene på folketrygden ytterligere.

Søkers budsjettanalyse viser at estimert reduksjon av Folketrygdens utgifter i år 5, etter innvilgelse av refusjon på 1,2 millioner kroner. Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at de budsjettmessige konsekvensene av å innvilge generell refusjon for aripiprazol er under bagatellgrensen.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med aripiprazol depotinjeksjon (Abilify Maintena) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Rapporten er godkjent elektronisk.

Statens legemiddelverk, 01-07-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Einar Andresen
Saksbehandler

Christina Kvalheim
Saksbehandler

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. 2013 [25.04.2014]; Available from: www.legemiddelhandboka.no.
2. Nussbaum A, Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(2):CD006369. Epub 2008/04/22.
3. Pike E LK, Wisløff T, Ringerike T, Gjertsen MK,. Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne. En oversikt over systematiske oversikter. Rapport nr 08-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2009.
4. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Journal of clinical psychiatry. 2012;73(5):617-24. Epub 2012/06/16.
5. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2014. Epub 2014/06/14.
6. Kane JM, Davis JM, Schooler N, Marder S, Casey D, Brauzer B, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. The American journal of psychiatry. 2002;159(4):554-60. Epub 2002/04/02.
7. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. The American journal of psychiatry. 2010;167(2):181-9. Epub 2009/12/17.
8. Legemiddelsøk. Available from: www.legemiddelverket.no.
9. Refusjonsrapport: Paliperidon palmitat (Xeplion) til vedlikeholdsbehandling av schizofreni. Statens Legemiddelverk, 2011.
10. Retninglinjer for legemiddeløkonomiske analyser. Statens legemiddelverk, 2012.