



Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
		2004-12-13	200410449	LØ/LR/Thomas Hansen LØ/LR/Erik Hviding

## Refusjonsrapport - aripiprazol (Abilify) ved behandling av schizofreni

### 1. OPPSUMMERING

**Vedtak:** Statens legemiddelverk har vedtatt at aripiprazol (Abilify) innvilges refusjon etter § 9 pkt 18 litra a) med følgende vilkår:

Behandlingen bør være instituert i psykiatrisk sykehusavdeling eller poliklinikk eller av spesialist i psykiatri, og for den videre forskrivning bør det foreligge erklæring fra en slik instans om at det er indisert å fortsette behandlingen ambulant. For fortsatt forskrivning ut over 1 år bør det foreligge årlig fornyet erklæring fra instans som nevnt. Hvis preparatene må ledsages av preparat mot medikamentell parkinsonisme, se punkt 16, omfattes også dette av reglene.

**Resultat:** Refusjonssøker har satt refusjonspris på døgndose lik prisen for olanzapin (Zyprexa), som er referansealternativet. Lik pris på døgndose resulterer i lik behandlingskostnad uavhengig av medikament. Etersom effekten er tilnærmet lik referansealternativet og pris per døgndose er lik, anser Legemiddelverket at aripiprazol (Abilify) er et kostnadseffektivt legemiddel. Dette er vel og merke med en beskrankning om at prisforholdet mellom referansealternativet og aripiprazol holdes på dagens nivå.

**Indikasjon:** aripiprazol (Abilify) er indisert for behandling av schizofreni.

**Bakgrunn:** Det finnes om lag 10 000 pasienter med schizofreni i Norge og den medikamentelle behandling er grunnpilaren i behandling av schizofreni. Den antipsykotiske effekten av aripiprazol ser ut til å ha klinisk effekt på linje med de typiske og atypiske antipsykotika. Det som skiller de ulike legemidlene er forskjellige bivirkningsprofiler og det er ut i fra disse at behandlingen tilpasses hver enkelt pasient.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

## 2. SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Bristol- Myers Squibb  
P.B 464  
1323 HØVIK

Preparat: Abilify  
Virkestoff: aripiprazol  
Indikasjon: Abilify er indisert for behandling av schizofreni  
ATC-nr: N05 AX 12

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2004-09-16  
Vedtak fattet: 2004-12-13  
Saksbehandlingstid refusjon: 88 dager  
Saksbehandlingstid totalt: 144 dager

## 3. INTRODUKSJON/BAKGRUNN

### 3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Symptomene på schizofreni klassifiseres gjerne som positive eller negative i betydningen noe som legges til eller trekkes fra. Positive symptomer er relatert til overdrivelser av normale funksjoner og omfatter hallusinasjoner (i hovedsak hørselsmessige), vrangforestillinger, uorganisert tale og tankevirksomhet samt adferdsforstyrrelser (uorganisert/bisarr/katatonisk adferd). Negative symptomer er knyttet til tap av normale funksjoner og innebærer nedstemthet, apati, sosial tilbaketrekning, samt mangel på motivasjon og gledesfølelse.<sup>1</sup> Dette kan føre til at personer som rammes, i tillegg til byrden av selve sykdommen, får problemer med daglig stell, hygiene, personlig økonomi og hverdagslivets krav i sin alminnelighet. Ifølge Helse-tilsynet preges pasientpopulasjonen av en relativ høy selvmordsrate på mellom 5 og 10%, med en særlig høy risiko i løpet av de fem første årene etter stilt diagnose.<sup>2</sup>

Selv om enkelte faktorer har blitt identifisert, har man fortsatt en mangelfull forståelse av årsaken til schizofreni.<sup>1</sup> Graden av genetisk og miljømessig innflytelse er usikker, men den rådende modell for utvikling av schizofreni er ifølge Helsetilsynet den såkalte "stress-sårbarhetsmodellen". Denne innebærer at det for utvikling av sykdommen "kreves en spesiell medfødt sårbarhet hos individet som samvirker med miljømessig stress". Lidelsen rammer som oftest unge mennesker i de sene tenårene og i begynnelsen av 20-årene ifølge National Institute for Clinical Excellence (NICE).<sup>1</sup> Selv om den kan oppstå uavhengig av alder, opptrer den sjelden før puberteten.

Sykdommen kan følge en relapserende-remitterende kurs med alternerende tilbakefall og stabile perioder, eller den kan være kronisk og progressiv. I særlig grad er forløpet kronisk-progressivt for pasienter som får sykdommen senere i livet. Pasientpopulasjonen er følgelig svært sammensatt. I den ene enden av spekteret finner vi pasienter med lav debutalder, mangelfullt utviklede sosiale ferdigheter og som preges av alvorlig sykkelighet og et omfattende behov for hjelp. I den andre enden finnes de som debuterer sent og som derfor gjerne har lettere for å greie seg i hverdagen. Sykdommen manifesterer seg som oftest i form av akutte po-

sitive symptomer, som deretter blir fulgt av vedvarende negative symptomer. Noen pasienter opplever hovedsakelig akutte episoder forbundet med få langtidsvirkninger. Mens hver fjerde pasient opplever kun én sykdomsepisode, får ytterligere 25% et kronisk, livslangt forløp, mens de øvrige 50% har et forløp mellom disse to ytterpunkter.

Når det gjelder utbredelsen av schizofreni er det stor usikkerhet heftet ved anslagene. I Folkehelse rapporten fra 2002 står det at: ”Det finnes ingen norske tall for utbredelse av schizofreni, men forekomsten av denne sykdommen synes å variere lite over landegrensene”.<sup>3</sup> Det synes imidlertid å være store forskjeller i estimatene, antagelig på grunn av ulike klassifikasjon i forskjellige studier og historisk variasjon i diagnostiske kriterier. NICE i England og Wales viser til studier der prevalensen varierer mellom 0,2% og 1% av befolkningen. Refusjonssøker viser til psykiater Jan Olav Johannessen som regner med at ca. 10 000 personer i Norge oppfyller kriteriene for diagnosen schizofreni.<sup>4</sup> Helsetilsynet baserer sitt anslag på insidens og regner med 10 til 15 per 100 000 innbyggere (det vil si mellom 450 og 675 nye pasienter per år). Tilstanden anses for øvrig å ramme menn litt oftere enn kvinner.

### 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Det finnes ikke noen kurativ behandling for schizofreni, og dermed er den tilgjengelige behandlingen rettet mot å dempe symptomer. Behandling av en schizofren pasient krever tett oppfølging, helst også med pasientens familie. Ikke-medikamentell behandling innebærer forskjellige former for psykoterapi, opplæring i sykdommen for pasientens og vedkommendes familie, samt hjelp til å mestre dagliglivets utfordringer.

Helsetilsynet skriver i sine retningslinjer at medikamentell behandling ”er grunnpilaren i behandling av schizofreni”. Tilsynet understreker betydningen av at medikamentell behandling blir igangsatt tidlig, men at pasienten får en ”myk start” som innebærer lavest mulig effektiv dose av antipsykotika og i størst mulig grad involverer pasienten og de pårørende.<sup>2</sup>

Målet med medisineren er å redusere psykotiske symptomer samt å forhindre tilbakefall. Behandling med antipsykotika skal i henhold til Helsetilsynets retningslinjer styres av eller skje i samråd med spesialist. Pasienter som ikke responderer på antipsykotika i vanlige doser behandles med benzodiazepiner (angstdempende medisiner) for kortere tid. Korrekt dosering er viktig da dette har betydning for forholdet mellom effekt og bivirkninger, noe som i sin tur påvirker pasientens livskvalitet.

Ifølge Norsk elektronisk legehåndbok klarer bare halvparten av pasientene å følge behandlingen på kort sikt og enda færre på lengre sikt.<sup>5</sup> Informasjon, motivering og regelmessig oppfølging er derfor viktig selv om pasienten har få symptomer. Avgjørende for behandlingsresultatet er pasientens evne og vilje til samarbeid. Pasienter som opplever sin første episode av schizofreni må regne med vedlikeholdsbehandling i minst to år for å unngå tilbakefall. Derimot trenger pasienter med ett eller flere tilbakefall vedlikeholdsbehandling i minst 5 år. Pasienter med tilbakefall og tilfeller av selvmordsforsøk eller voldelig og aggressiv adferd bak seg bør ha mer enn 5 års - sannsynligvis livslang, - behandling.

Antipsykotika deles gjerne inn i to klasser, de eldre "typiske" preparatene (neuroleptika) som haloperidol og klorpromazin, og de nyere "annengenerasjons" eller "atypiske" preparatene. Ifølge professor i psykiatri Hugo Jørgensen er kriteriene for skillet mellom disse to gruppene ikke klart definert eller bestemt.<sup>6</sup> Generelt knyttes det til tilbøyeligheten til å forårsake ekstrapyramidale symptomer (EPS), øke nivået av hormonet prolaktin samt redusere mengden negative symptomer. De typiske preparatene har en dopaminblokkerende effekt, noe som også gjelder de atypiske preparatene. Imidlertid blokkerer serotoninreseptorer (5HT2-reseptorer) i sterkere grad enn de blokkerer dopaminreseptorene. Dette antas å være årsaken til at atypiske antipsykotika er forbundet med færre motoriske bivirkninger og med unntak av risperidon, et høyt prolaktin-nivå. Den spesifikt dempende effekt er heller ikke så sterk ved disse preparatene. Preparatene kan hver for seg virke blokkerende også på andre reseptorer, og har følgelig noe forskjellig bivirkningsprofil. Dette har igjen betydning for hvilket preparat den enkelte pasient bør bruke.

Atypiske antipsykotika regnes av Helsetilsynet for å være like effektive som de tradisjonelle "typiske" antipsykotika, men virker bedre på kognitive og depressive symptomer og er forbundet med færre ekstrapyramidale bivirkninger. Helsetilsynet viser for sin del til klinisk erfaring som viser at pasientens samarbeidsvilje og motivasjon er bedre ved bruk av atypiske preparater enn ved typiske. Ved tidligere god erfaring med et antipsykotikum anbefales det uansett å velges det samme. Aktuelle valg av atypiske antipsykotika er klorzapin (Leponex), olanzapin (Zyprexa), risperidon (Rispedal), quetiapin (Seroquel) og ziprasidon (Zeldox). Det som skiller de ulike antipsykotika er bivirkningsprofilene, og det er ut fra et kjennskap til disse at behandlingen må tilpasses den enkelte pasient.<sup>7</sup> Klorzapin (Leponex) gir best antipsykotisk effekt men er kun anbefalt ved behandlingsresistens pga. risiko for agranulocytose (kraftig fall i antall hvite blodlegemer). Dersom pasienten har prøvd flere enn ett antipsykotikum i løpet av 3 til 6 måneder uten respons, bør vedkommende gis klorzapin.

Refusjonssøker har valgt å bruke olanzapin (Zyprexa) som referansealternativ i den legemiddeløkonomiske analysen. Det fremgår av tabell 1 at olanzapin er det mest brukte antipsykotika i Norge og valg av referansealternativ er dermed i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer. Aripiprazol (Abilify) forventes å ta størst markedsandel fra dette preparatet.

Tabell 1: Statistikk og anslag over forbruket av de mest solgte neuroleptika<sup>8</sup>

Legemiddel	AUP desember '03 -november '04	DDD	Antall pasienter*	NOK pr DDD	Årskostnad
haloperidol	5 500 112	742 212	2 033	7,41	2 705
klorzapin	19 290 645	978 256	2 680	19,72	7 198
ziprasidon	34 704 718	680 781	1 865	50,98	18 607
quetiapin	48 097 072	1 028 403	2 818	46,77	17 071
risperidon	69 696 743	1 569 193	4 357	43,57	15 998
olanzapin	205 364 713	4 548 049	12 548	44,85	16 366

\* antall pasienter er funnet ved å dividere DDD med 365

#### **4. BEHANDLING MED ARIPIPRAZOL (ABILIFY)**

Aripiprazol er et nytt antipsykotisk middel godkjent til behandling av schizofreni. Aripiprazol sies å være ett tredjegenasjons antipsykotisk middel, med en ”serotonin- dopamin-stabiliserende effekt”. Aripiprazol virker som partiell agonist på dopamin D2-reseptorer, til forskjell fra de andre atypiske antipsykotika, som har en ren D2-reseptor antagonisme.<sup>9</sup>

Aripiprazol ser ut til å ha klinisk effekt på linje med de typiske og atypiske antipsykotika. Det er gjort sammenliknende studier av aripiprazol mot enkelte andre antipsykotika. Sammenliknet med haloperidol (Haldol), har aripiprazol lavere insidens av ekstrapyramidale bivirkninger, men høyere risiko for søvnproblemer. Det er en høyere andel av pasienter på haloperidol som ikke fullfører studien enn pasienter som får aripiprazol, 30% vs. 43%,  $p < 0.001$ .<sup>10</sup> Hovedgrunnen til at pasienten ikke fullfører studien er høyere bivirkningsfrekvens ved haloperidol enn ved aripiprazol. Sammenliknet med risperidon (Risperdal) og olanzapin (Zyprexa), ser aripiprazol ut til å ha mindre risiko for forlengelse av QT-tid samt mindre prolaktinøkning. Det er ikke vist vektøkning av klinisk betydning.<sup>11</sup>

Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å si at aripiprazol er bedre enn verken typiske eller andre atypiske antipsykotiske midler når det gjelder effekt eller bivirkninger, men bivirkningsprofilen er annerledes. Valg av preparat blir dermed et valg av bivirkningsprofil og ut fra kjennskap til denne tilpasses behandlingen hver enkelt pasient.<sup>7</sup>

#### **5. EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ARIPIPRAZOL**

Selv om de medikamentelle kostnadene utgjør mindre enn 5% av de totale direkte kostnadene ved en behandling av schizofreni, er de nye atypiske antipsykotika vesentlig dyrere enn de etablerte.<sup>12</sup> Problemet er at det ikke finnes noen kostnadseffektivitetsstudier av tilfredsstillende kvalitet som sammenligner disse gruppene. Ettersom Legemiddelverket har funnet at det naturlige referansealternativet er olanzapin (Zyprexa) vil en slik sammenligning uansett være av mindre verdi i denne sammenheng.

##### **5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat**

Refusjonssøker benytter en kostnads- minimeringsanalyse for å vise at en behandling med aripiprazol (Abilify) er kostnadseffektivt. En slik forenklet analyse er mulig ettersom effekten er vist å være tilnærmet lik referansealternativet. I modellen benyttes kun de direkte medikamentelle kostnadene ved en behandling med atypiske antipsykotika. Dette blir gjort ettersom det er de medikamentelle kostnadene som vil avgjøre kostnadseffektivitetsraten ved en behandling med aripiprazol (Abilify).

## 5.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Den gjennomsnittlige daglige dosering av de ulike antipsykotika er en viktig faktor for å avgjøre de reelle behandlingskostnadene. Dersom det er slik at et legemiddel er mer potent enn et annet vil dette kunne påvirke kostnadene. Refusjonssøker viser i den forbindelse til at doseringen varierer fra studie til studie og samtidig mellom kliniske studier og klinisk praksis.

(p.t. upublisert materiale)

Tabell 2: Daglig kostnad for ulike schizofreni behandlinger

	Pakning	NOK AUP u/moms	DDD	Døgnkostnad NOK AUP u/moms
Aripiprazol	15 mg 56 tabletter	1954.-*	15 mg	34,89*
Olanzapin	10 mg 56 tabletter	1954.-	10 mg	34,89
Risperidon	4 mg 60 tabletter + eventuelt 2 mg 60 tabletter	1402.- 2113.-	4 mg 6 mg	23,37 35,22

\*Kostnadene er beregnet på bakgrunn av refusjonsspris.

Tabell 2 viser en prissammenligning basert på definerte døgndoser (DDD) hentet fra WHO. Det fremkommer av tabellen at refusjonssøker har satt refusjonsspris for 15 mg aripiprazol (Abilify) lik prisen for referansealternativet 10 mg olanzapin (Zyprexa). Med lik pris på døgndose vil resultatet bli at behandlingen koster det samme uavhengig av medikament. Ettersom effekten er tilnærmet lik referansealternativet og pris per døgndose er lik, anser Legemiddelverket at aripiprazol (Abilify) er et kostnadseffektivt legemiddel.

Ettersom behandlingskostnadene er tilnærmet like for sammenligningspreparatene vil de budsjettmessige konsekvensene av en godkjenning av aripiprazol (Abilify) for refusjon være av liten betydning. Dette er vel og merke med en beskrankning om at prisforholdet holdes på dagens nivå.

## **6. KONKLUSJON**

Statens legemiddelverk har vedtatt at aripiprazol (Abilify) innvilges refusjon etter §9 pkt 18 litra a) med følgende vilkår:

Behandlingen bør være instituert i psykiatrisk sykehusavdeling eller poliklinikk eller av spesialist i psykiatri, og for den videre forskrivning bør det foreligge erklæring fra en slik instans om at det er indisert å fortsette behandlingen ambulant. For fortsatt forskrivning ut over 1 år bør det foreligge årlig fornyet erklæring fra instans som nevnt. Hvis preparatene må ledsages av preparat mot medikamentell parkinsonisme, se punkt 16, omfattes også dette av reglene.

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding (e.f.)  
seksjonssjef

Thomas Hansen  
forsker

## 7. REFERANSER

---

<sup>1</sup> National Institute for Clinical Excellence "Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia" Technology Appraisal Guidance - No. 43, June 2002

fulltekst: <http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=32922>

<sup>2</sup> Statens helsetilsyn: Schizofreni: kliniske retningslinjer for utredning og behandling (9-2000)

<sup>3</sup> Helsedepartementet "Stortingsmelding nr 16, 2002, Folkehelse rapporten 2002"

<http://odin.dep.no/hd/norsk/publ/stmeld/042001-040003/index-ved001-b-n-a.html>

<sup>4</sup> Johannessen J O "Schizofreni - omfang og betydning" Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2011-4

fulltekst: [http://www.tidsskriftet.no/pls/its/PA\\_LT.VisSeksjon?vp\\_SEKS\\_ID=586658](http://www.tidsskriftet.no/pls/its/PA_LT.VisSeksjon?vp_SEKS_ID=586658)

<sup>5</sup> Norsk Elektronisk Legehåndbok. Schizofreni. <http://www.nhi.no/pwdnel/>

<sup>6</sup> Jørgensen, H A "Medikamentell behandling av schizofreni" Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2206-9

fulltekst: [http://www.tidsskriftet.no/pls/its/PA\\_LT.VisSeksjon?vp\\_SEKS\\_ID=596721](http://www.tidsskriftet.no/pls/its/PA_LT.VisSeksjon?vp_SEKS_ID=596721)

<sup>7</sup> Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell, kapittel T5.4.1 <http://www.legemiddelhandboken.no>

<sup>8</sup> Beregnet på tall hentet fra Legemiddelstatistikkbasen hos Pharmastat

<sup>9</sup> Nytt om legemidler: Legemiddelanmeldelse Abilify 2004

<http://www.legemiddelverket.no/forskrivere/anmeldelser/Abilify.htm>

<sup>10</sup> Kasper, S. et al: "Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia" International Journal of Neuropsychopharmacology (2003), 6, 325-337

<sup>11</sup> European Public Assessment Report (EPAR) for Abilify:

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>

<sup>12</sup> Awad A. G. and Voruganti, L.N.O. Impact of Atypical Antipsychotics on Quality of Life in Patients with Schizophrenia. CNS Drugs 2004; 18 (13) pp 877-893