

Refusjonsrapport – paliperidon ER (Invega) til behandling av schizofreni

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for paliperidon ER (Invega) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 22. desember 1999 nr. 1559 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Medisinsk godkjent indikasjon: Behandling av schizofreni

Refusjon er søkt med følgende informasjon: Behandling av schizofreni

Bakgrunn:

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekning og svekket sosial fungering. Lidelsen innebærer ofte en grunnleggende og karakteristisk endring av tenkning, persepsjon og affekter - kognitive dysfunksjoner. Hyppige symptomer er vrangforestillinger, tankeforstyrrelser, hallusinasjoner, språklige forstyrrelser, forstyrrelser i jeg-funksjon, kataton adferd og negative symptomer. Pasientpopulasjonen er heterogen og sykdomsforløpet varierer mellom alt fra kronisk alvorlig sykdom til full remisjon etter en episode med schizofreni.

Schizofreni har en usikker etiologi som sannsynligvis er multifaktoriell. Selv om genetiske faktorer synes viktige, er åpenbart også andre faktorer av stor betydning. Schizofreni er den vanligste diagnosekategori blant de psykotiske lidelsene. I Norge er ca. 10 000 personer til en hver tid i behandling for schizofreni. Vanlig debutalder for lidelsen er i begynnelsen av 20-årene, noe tidligere for menn enn for kvinner.

Medikamentell behandling av schizofreni er en av tre effektive behandlingsmoduler, de to andre er familiearbeid og individuell samtaleterapi. Ved medikamentell behandling er et atypisk (annengenerasjons) antipsykotikum vanligvis førstevalg. Disse gir mindre bivirkninger og tolereres bedre av pasientene enn de tradisjonelle (førstegenerasjons) antipsykotika.

Paliperidon ER (Invega) er et annengenerasjons antipsykotikum og er en aktiv metabolitt av antipsykotikumet risperidon, som har vært på markedet siden 1994. Paliperidon og risperidon har lik reseptorbindingsprofil og virker ved binding til serotonerge, dopaminerge, adrenerge og til en viss grad histaminerge reseptorer. Invega består av en racemisk blanding av (-)- og (+)-paliperidon, og disse har kvalitativt og kvantitativt sammenlignbar farmakologisk aktivitet.

Resultat: Paliperidon er en aktiv metabolitt av antipsykotikumet risperidon. Dokumentasjonen fremlagt av søker for ulikheter mellom paliperidon ER og risperidon inneholder betydelig usikkerhet, og gir ikke grunnlag for å kunne si at det er en reel forskjell i bivirkningsprofil for de to. Dokumentasjonen fremlagt av søker for

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

sammenligningen av paliperidon ER og olanzapin viser at legemidlene har tilsvarende effekt i behandling av schizofreni, men at bivirkningsprofilen er noe ulik for de to legemidlene. Det kan ikke utelukkes at man vil se samme resultat ved sammenligning av risperidon og olanzapin.

Legemiddelverket anser den helseøkonomiske modellen som sammenligner paliperidon ER og olanzapin for hensiktsmessig for å estimere kostnadseffektiviteten av paliperidon ER. Dokumentasjonen som brukes i modellen er imidlertid beheftet med en rekke svakheter. Legemiddelverket mener derfor at mereffekten av paliperidon ER sammenlignet med olanzapin er veldig usikker. I tillegg er det store prisforskjeller mellom de to behandlingene. En annen analyse er benyttet i sammenligningen av paliperidon ER og risperidon, men også her er effektdokumentasjonen svak og prisforskjellen stor.

Legemiddelverkets totalvurdering er at det ikke er grunnlag for å påstå at merkostnadene til paliperidon ER for behandling av schizofrenipasienter står i rimelig forhold til mereffekten sammenlignet med olanzapin og risperidon. Refusjonssøknad for paliperidon ER oppfylder dermed ikke legemiddelforskriftens vilkår for refusjonsverdighet jf § 14-13 d).

Vedtak: Med hjemmel i legemiddelforskriftens § 14-21 er følgende vedtak fattet:

Paliperidon (Invega) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket tilkommer.

Individuell refusjon: Det kan søkes om individuell refusjon etter blåreseptforskriftens § 3 a for enkeltpasienter.

Statens legemiddelverk anbefaler følgende minimumsvilkår for individuell refusjon av *paliperidon (Invega)* etter § 3 a:

Krav til tidligere behandling:	Minst ett preparat i ATC-gruppe N05A og ett preparat med ATC-kode: N05AX08 skal være forsøkt.
Spesialistkrav:	Begrunnelsen for at ovennevnte preparater ikke kan benyttes skal oppgis i søknaden.
	Instituert av spesialist i psykiatri eller tilsvarende sykehusavdeling.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM.....	4
3.1.1	<i>Bakgrunn</i>	4
3.1.2	<i>Symptomer</i>	4
3.1.3	<i>Årsaker</i>	5
3.1.4	<i>Forekomst</i>	5
3.1.5	<i>Komorbiditet</i>	5
3.1.6	<i>Sykdomsforløp og prognose</i>	5
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	6
3.2.1	<i>Behandlingsmål</i>	6
3.2.2	<i>Ikke-medikamentell behandling</i>	6
3.2.3	<i>Medikamentell behandling</i>	7
4	BEHANDLING MED PALIPERIDON ER (INVEGA)	8
4.1	KLINISKE STUDIER.....	8
4.1.1	<i>Design</i>	9
4.1.2	<i>Resultat - effekt</i>	10
4.1.3	<i>Resultat - sikkerhet</i>	10
4.2	PALIPERIDON ER SAMMENLIGNET MED REFERANSEALTERNATIV.....	11
4.2.1	<i>Invega sammenlignet med olanzapin</i>	11
4.2.2	<i>Invega sammenlignet med risperidon</i>	12
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV PALIPERIDON ER (INVEGA) SAMMENLIGNET MED OLANZAPIN	14
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT.....	14
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSLTERNATIV.....	18
5.3	ANALYSENS KOSTNADSPERSPEKTIV.....	19
5.4	KOSTNADER.....	19
5.4.1	<i>Legemiddelkostnader</i>	19
5.4.2	<i>Andre behandlingskostnader</i>	20
5.4.3	<i>Totale kostnader</i>	20
5.5	LEGEMIDDELETS KOSTNADEFFEKTIVITET.....	21
5.6	SENSITIVITETSANALYSE (DISKONTERING ETC.).....	21
5.6.1	<i>Probabilistisk multivariate sensitivitetsanalyse (PSA)</i>	21
5.6.2	<i>Scenario-analyse</i>	22
6	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV PALIPERIDON ER (INVEGA) SAMMENLIGNET MED RISPERIDON	23
6.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT.....	23
6.2	REFUSJONSSØKNADENS RESULTATER.....	24
7	KONKLUSJON	27
	REFERANSER	29

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Invega
Virkestoff:	Paliperidon
Indikasjon:	Schizofreni
ATC-kode:	N05AX13
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 26-09-2007
	Saksbehandling startet: 03-10-2007
	Opphold i saksbehandlingen: 90 dager
	Vedtak fattet: 29-08-2008
	Saksbehandlingstid: 241 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

3.1.1 Bakgrunn

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekning og svekket sosial fungering [1]. Sykdommen er anslått å ramme om lag 1 % av verdens befolkning, i Norge rammes 600-800 mennesker hvert år. Lidelsen forårsaker store personlige belastninger for pasienten og dens pårørende. Den gir redusert evne til å ta vare på seg selv personlig og økonomisk. Mange er således avhengig av offentlig helsehjelp eller familie for å mestre tilværelsen.[2]

3.1.2 Symptomer

Det er ulike typer av schizofreni, og lidelsen kan arte seg på forskjellige måter. Schizofreni er betegnelsen på en alvorlig psykisk sykdomstilstand, en psykose der kontakten med realiteten er forstyrret [2]. De karakteristiske symptomene kan deles i positive og negative symptomer [3].

Positive symptomer:

- Hallusinasjoner, tankeforstyrrelser, vrangforestillinger og bisarr adferd.

Negative symptomer:

- Følelsesavflating, redusert spontanitet og initiativ, samt emosjonell og sosial tilbaketrekning.

Schizofreni er også karakterisert av et uorganisert tankemønster, som manifesterer seg i tale og oppførsel. Talen kan være alt fra løse assosiasjoner og raske sprang fra tema til tema, til ord som ikke har mening eller sammenheng. Oppførselen kan føre til problemer med å utføre daglige aktiviteter, som personlig hygiene. [4]

Diagnostisering av schizofreni baserer seg ikke på et enkelt tegn eller symptom, men det er satt opp en rekke diagnostiske kriterier. Disse beskriver symptomer som skal ha vært tilstede hos pasienten over en viss tidsperiode.

Schizofreni utvikler seg som regel i stadier. I premorbidfasen har ikke pasienten symptomer, mens i prodromalfasen utvikles uspesifikke, ikke-psykotiske symptomer. Ved psykosestart og i psykosefasen har pasienten manifeste psykosesymptomer. [1]

3.1.3 Årsaker

Schizofreni har en usikker etiologi som sannsynligvis er multifaktoriell. Selv om genetiske faktorer synes viktige, er åpenbart også andre faktorer av stor betydning. Det anslås at 65-85 % av risikoen for sykdommen har genetisk grunnlag. Dog er det kun i ca. 15 % av tilfellene at pasienten har en nær slektning med samme lidelse, dette ses på som et argument for at den genetiske belastningen ikke alltid er like stor. En vanlig forklaringsmodell er at enkelte har en medfødt sårbarhet for sykdom. Sårbarheten kan føre til at disse utvikler schizofreni hvis de utsettes for psykososialt eller biologisk stress. Risikofaktorer for utvikling av schizofreni er arv, obstetriske komplikasjoner, infeksjoner og underernæring i fosterlivet, oppvekstvansker, bruk av narkotiske midler og akutte livshendelser. [1]

3.1.4 Forekomst

Schizofreni har en livstidsrisiko blant verdens befolkning på ca. 1 %, og det synes å være små geografiske forskjeller i forekomst. I Norge rammes 600-800 mennesker hvert år [2], og til enhver tid vil ca 10 000 personer være i behandling for schizofreni [1]. Man regner i tillegg med mørketall og underdiagnostisering på grunn av diagnosens stigmatiserende karakter.

Lidelsen begynner oftest i 20-årsalderen, median debutalder er for gutter ca. 22 år og for jenter ca. 24 år. Schizofreni er likt fordelt mellom kvinner og menn. [1]

3.1.5 Komorbiditet

Pasienter med en schizofrenidiagnose oppfyller ofte de diagnostiske kriteriene for andre psykiatriske lidelser også. For eksempel er det i en studie vist at så mange som 48 % av pasienter med schizofreni også har en eller flere andre psykiatriske tilstander. De vanligste komorbide sykdommene er tvangslidelser, depresjoner og panikkidelser. En del pasienter med førstegangpsykose oppfyller også kriteriene for posttraumatisk stresslidelse. Det er også påvist en økt forekomst av somatiske tilstander som ulcerøs kolitt, hjerte- og karlidelser og diabetes. Avhengighetsskapende stoffmisbruk er påvist hos ca. 20 % av pasienter med førstegangpsykose.

3.1.6 Sykdomsforløp og prognose

Pasientpopulasjonen er heterogen og sykdomsforløpet varierer. Forløpet kan resultere i alt fra kronisk alvorlig sykdom til full remisjon, etter en episode med schizofreni. Om lag 25 % har kun én sykdomsepisode med god prognose, mens 25 % får et kronisk, livslangt forløp. De resterende 50 % har et forløp som ligger mellom disse to ytterpunktene. [1]

Prognosen for schizofreni varierer. Flertallet av pasientene blir preget av lidelsen resten av livet i større eller mindre grad. Den paranoide form av schizofreni har best prognose. Og en akutt start av sykdommen har bedre prognose enn gradvis innsettende sykdom. En tidlig intervensjon og behandling vil sannsynligvis bedre prognosen. Faktorer som kan indikere en dårlig prognose er [1]:

- gradvis innsettende sykdom og sen innsetting av behandling
- sosial isolasjon
- opphopning i familien
- bosetning i den industrialiserte del av verden
- ung alder
- mann
- rusmisbruk

Det er en høy suicidfrekvens blant pasienter med schizofreni. Livstidsrisikoen er på 5-10 % og er høyest tidlig i sykdomsforløpet [1]. Mange har allerede begått minst ett selvmordsforsøk før de kommer til behandling, og for enkelte er selvmordsforsøket det som utløser første kontakt med helsetjenesten. Risikoen for selvmord er sterkt assosiert med depresjon, tidligere selvmordsforsøk, stoffmisbruk, agitasjon og motorisk urolighet, frykt for mentalt sammenbrudd, dårlig etterlevelse av behandlingsopplegg og nylig tap av noe/noen [4]. Målrettet intervensjon overfor pasienter med psykose gir lavere forekomst av selvmordsplaner og selvmordsforsøk.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

3.2.1 Behandlingsmål

Målet med behandlingen av schizofreni er å få positive symptomer som vrangforestillinger og hallusinasjoner under kontroll med lavest mulig antipsykotikadose. Man forsøker også å redusere de negative symptomene, men disse er vanskelige å behandle. I tillegg vil man forsøke å oppnå best mulig rehabilitering til et selvstendig liv.

Tre effektive behandlingsmoduler er medikamentell behandling, familiearbeid og individuell samtaleterapi [1].

3.2.2 Ikke-medikamentell behandling

Ikke-medikamentell behandling er en viktig del av behandlingsopplegget ved behandling av schizofreni. Det er ofte behov for hjelp innen flere områder. [1]

- Familiearbeid
- Individuell samtaleterapi
- Psykososial behandling
- Kognitiv trening

3.2.3 Medikamentell behandling

Effektiv medikamentell behandling av schizofreni fikk sitt gjennombrudd på begynnelsen av 1950-tallet. Psykoterapi alene synes å ha begrenset effekt, mens kontrollerte undersøkelser og klinisk erfaring viser at kombinasjon av medikamentell og psykososial behandling gir bedret prognose [2]. På begynnelsen av 1950-tallet ble termen neuroleptika introdusert som benevnelse på antipsykotiske legemidler. I dag referer termen hovedsakelig til såkalte førstegenerasjons-antipsykotika. Termen atypiske antipsykotika referer til de nyere, også kalt annengenerasjons-antipsykotika. Det er hovedsakelig bivirkningsprofil som skiller de to gruppene.

- Førstegenerasjons-antipsykotika
I denne gruppen skilles det mellom lavdoseantipsykotika og høydoseantipsykotika. Dette kommer av dosene de må gis i for å gi antipsykotisk effekt. Grensen er flytende, men generelt er doseringen under 10 mg per døgn for lavdoseantipsykotika og over 100 mg per døgn for høydoseantipsykotika. Bivirkningsprofilen er også ulik i de to gruppene. Lavdoseantipsykotika har en sterk antidopaminerg virkning og gir ofte akutte ekstrapyramidale bivirkninger (EPS). Forekomsten av EPS er litt mindre ved bruk av høydoseantipsykotika, mens forekomsten av sedasjon ved behandlingsstart, vektøkning og blodtrykksfall er større. [3]
- Annengenerasjonsantipsykotika
Har betydelig mindre tendens til å gi motoriske bivirkninger og formodentlig også mindre tendens til å gi psykiske bivirkninger enn førstegenerasjonsmidlene. De har en gunstigere virkning på kognitiv funksjon og tolereres bedre av pasientene. Denne gruppen antipsykotika er derfor vanligvis førstevalget ved behandling av schizofreni. [3]

De fleste pasientene har god effekt av antipsykotikabehandling. Noen oppnår bare delvis effekt og noen tilsynelatende ingen effekt. Psykomotorisk uro reduseres ofte i løpet av dager. De positive symptomene dempes vanligvis i løpet av 2-6 uker. De negative symptomene reduseres ofte noe langsommere og ikke så mye som de positive. 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. Seponering bør skje gradvis over måneder. [3]

4 BEHANDLING MED PALIPERIDON ER (INVEGA)

Paliperidon ER er indisert for behandling av schizofreni, og tilhører gruppen annengenerasjons antipsykotika. Paliperidon er en aktiv metabolitt av antipsykotikumet risperidon, som har vært på det norske markedet siden 1994. Paliperidon og risperidon har lik reseptorbindingsprofil og virker ved binding til serotonerge, dopaminerge, adrenerge og til en viss grad histaminerge reseptorer. Invega består av en racemisk blanding av (-)- og (+)-paliperidon, disse har kvalitativt og kvantitativt sammenlignbar farmakologisk aktivitet.

Paliperidon ER er en kapsel som tas en gang daglig, gjerne om morgenen. Anbefalt dose er 6 mg. Noen pasienter kan ha nytte av lavere eller høyere doser innen det anbefalte doseintervallet på 3-12 mg en gang daglig. Det er viktig at kapselen tas enten sammen med måltid eller fastende.

4.1 Kliniske studier

Effekt og sikkerhet av paliperidon ER ved behandling av schizofreni har blitt studert i 4 fase III studier, og en studie som så på forebygging av tilbakefall. Design og resultater av disse studiene er gjengitt i tabell 1 [5]. Alle de fem studiene er publisert [6-10].

Studie	N	Tid	Design	Behandling	Primært endepunkt	Resultat primært endepunkt
SCH-303	628	6 uker	Multisenter, randomisert, dobbelblind, placebo- og aktivkontrollert, parallellgruppe, doserespons	Paliperidon ER: 6, 9, 12 mg/dag Olanzapin: 10 mg/dag Placebo	Endring i PANSS total score fra baseline	Paliperidon ER: 6 mg: -17,9 9 mg: -17,2 12 mg: -23,3 Olan 10 mg: -19,9 Plac: -4,1
SCH-304	432	6 uker	Multisenter, randomisert, dobbelblind, placebo- og aktivkontrollert, parallellgruppe, doserespons	Paliperidon ER: 6, 12 mg/dag Olanzapin: 10 mg/dag Placebo	Endring i PANSS total score fra baseline	Paliperidon ER: 6 mg: -15,7 12 mg: -17,5 Olan 10 mg: -18,4 Plac: -8,0
SCH-305	605	6 uker	Multisenter, randomisert, dobbelblind, placebo- og aktivkontrollert, parallellgruppe, doserespons	Paliperidon ER: 3, 9, 15 mg/dag Olanzapin: 10 mg/dag Placebo	Endring i PANSS total score fra baseline	Paliperidon ER: 3 mg: -15,0 9 mg: -16,3 15 mg: -19,9 Olan 10 mg: -18,1 Plac: -2,8
SCH-302	114 ≥ 65 år	6 uker	Multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert	Paliperidon ER: 6 mg/dag → 3-12 mg/dag Placebo	Endring i PANSS total score fra baseline	Paliperidon ER: 3-12 mg: -14,6 Plac: -9,9
SCH-301	205	8 uker innkjøring, 6 uker stabilisering, dobbelblind behandlings-fase av variabel lengde	Multisenter, randomisert, dobbelblind, placebokontrollert	Paliperidon ER: 3-15 mg/dag Placebo	Tid til første tilbakefall i dobbelblind fase	Antall pasienter med tilbakefall ved avslutning av studien: Paliperidon ER: 23 (22%) Plac: 52 (52%)

Tabell 1: Kliniske studier på Invega

4.1.1 Design

I studiene SCH-303-305 ble pasienter som oppfylte DSM-IV kriteriene for diagnosen schizofreni ett år i forkant av screening, som opplevde en akutt episode ved screening, og som hadde PANSS-score mellom 70 og 120, inkludert. Pasienter ble ekskludert dersom de hadde en annen DSM-IV akse 1 diagnose i tillegg til schizofreni, og/eller dersom de tidligere hadde opplevd manglende effekt av risperidon. Primært endepunkt var endring i PANSS-score. Studiene hadde en varighet på 6 uker.

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) er en 30-punkts skala som måler grad av sykdom for schizofreni og andre relaterte lidelser. Den inkluderer en negativ skala, en positiv skala og en generell psykopatologisk skala. Graderingen går fra 30-210, hvor lav score indikerer lavere grad av alvorlighet av lidelsen.

Studie SCH-301 så på tid til tilbakefall etter innkjørings- og stabiliseringsfase. Denne studien hadde samme inklusjons- og eksklusjonskriterier som de tre studiene beskrevet over. Pasienter som tolererte paliperidon ER og som opplevde bedring av akutte symptomer etter gitte kriterier i de to første fasene ble inkludert i den dobbeltblinde fasen. Primært endepunkt i denne studien var tid til tilbakefall, som var definert etter gitte kriterier. Innkjørings- og stabiliseringsfasene hadde en varighet på til sammen 14 uker, etter det gikk pasientene som oppfylte kriteriene inn i den dobbeltblinde fasen som varte til pasienten fikk tilbakefall, av ulike grunner droppet ut av studien, eller til studien ble avsluttet.

Studie SCH-302 inkluderte eldre pasienter (≥ 65 år) som hadde hatt en schizofreni diagnose (etter DSM-IV kriterier) i minst ett år. Primært endepunkt var endring i PANSS-score, altså samme som i de tre korttidsstudiene nevnt over. Studievarigheten var også tilsvarende som i disse studiene, 6 uker.

4.1.2 Resultat - effekt

I sin EPAR (European Public Assessment Report) for paliperidon ER konkluderer EMEA med at det kliniske programmet var adekvat med hensyn på design, diagnostiske kriterier og endepunkter [5]. De tre korttidsstudiene (SCH-303-305) demonstrerer korttidseffekt av ulike faste doser (3-15 mg) ved behandling av pasienter som opplever en akutt episode. En konsistent effekt for alle doser av paliperidon ER sammenlignet med placebo har blitt demonstrert, effektstørrelsen er slik som forventet for antipsykotika, og denne er sammenlignbar med effekten av olanzapin. Resultatene fra studie SCH-301 som så på tid til tilbakefall støtter en vedvarende effekt for pasienter som initialt responderer på paliperidon ER. Studie SCH-302 viste en signifikant, men mindre markant effekt i eldre pasienter.

På grunn av svakheter i datamaterialet mener Legemiddelverket i likhet med Cochrane, at man kun kan trekke tentative slutninger om effekt og sikkerhet ved langtids behandling med paliperidon ER [11]. De fire første studiene i tabell 1 varte kun i 6 uker, og frafallet av pasienter var stort. Det er ikke tilgjengelig informasjon om blinding av studiene. Videre er eksklusjonskriteriene i studiene for snevre. Blant annet vil utelukking av pasienter som tidligere ikke har fått tilfredsstillende effekt av risperidon ekskludere mange av nettopp de pasientene som ville vært aktuelle for en ny type behandling av schizofreni.

4.1.3 Resultat - sikkerhet

De vanligste bivirkningene observert ved behandling med paliperidon ER var hodepine, vektøkning, takykardi, bradykardi, akatasi, sinus takykardi, ekstrapyramidale symptomer, somnolens, svimmelhet, sedasjon, tremor, hypertoni, dystoni, ortostatisk hypotensjon, munntørhet og forlenget QT-intervall [5].

Kun bivirkninger med en forekomst på 5 % eller mer i behandlingsgruppen er rapportert, dette kan gi en under- eller overestimering av bivirkninger [11].

Flere bivirkninger ble hyppigere rapportert ved dose 15 mg, og doseringsintervallet 3-12 mg synes derfor rimelig. Innenfor det anbefalte doseringsintervallet var det høyere frekvens av bivirkninger ved de høyere doseringene. For eksempel opplevde 26 % av pasientene på 12 mg ekstrapyramidale bivirkninger, sammenlignet med 10 % av pasientene på 6 mg. EMEA konkluderer med at sikkerhetsprofilen for paliperidon ER er som forventet av en aktiv metabolitt av risperidon. Videre mener EMEA at tilgjengelig informasjon indikerer at risikoen forbundet med bruk ved behandling av schizofreni er akseptabel og lik den for risperidon ved anbefalte doser [5].

4.2 Paliperidon ER sammenlignet med referansealternativ

I den helseøkonomiske modellen utført av søker er paliperidon ER sammenlignet med olanzapin. Olanzapin er det mest brukte antipsykotikumet i Norge i dag og er derfor relevant som referansealternativ.

Paliperidon er en aktiv metabolitt av risperidon og står for en stor del av den antipsykotiske effekten til dette legemiddelet. Risperidon har forhåndsgodkjent refusjon for behandling av schizofreni og er inkludert i trinnprissystemet. Dette betyr at risperidon har en betydelig lavere pris enn paliperidon ER (Invega) (Kr.12-18/dag sammenlignet med Kr.41/dag). Derfor mener Legemiddelverket det er viktig å vise at paliperidon ER tilfører en mereffekt sammenlignet med risperidon for at denne skal kunne vurderes for forhåndsgodkjent refusjon, både ved førstelinje- og ved annenlinjebehandling. Dette følger av det faglige kriteriet til innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon, jf. legemiddelforskriften § 14-13, bokstav d; *kostnadene ved bruk av legemiddelet står i et rimelig forhold til den behandlingssmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.*

På grunnlag av dette ba Legemiddelverket søker i brev av 26-02-2008 og i møte 14-05-2008 om utfyllende dokumentasjon på sammenligning av effekt og sikkerhet mellom paliperidon ER og risperidon.

4.2.1 Invega sammenlignet med olanzapin

I de tre korttids fase III studiene vist i tabell 1 var olanzapin inkludert som en aktiv kontroll. Studien var ikke designet med styrke til å vise forskjeller mellom de to aktive behandlingene, men gir likevel nok data til å utføre en rekke sammenligninger [11]. Disse studiene viste at på primært endepunkt (endring i PANSS-score) gir paliperidon ER og olanzapin tilnærmet lik effekt. Olanzapin viser noe større endring i score i alle studiene, men denne forskjellen er ikke signifikant.

Cochrane oversikten har sett på sammenligningen av paliperidon ER (3-15 mg) og olanzapin (10 mg) og funnet følgende [11]:

- Det var ingen signifikant forskjell mellom olanzapin og paliperidon ER 6, 9, 12 eller 15 mg når det gjaldt frafall fra studiene.
- Det var ingen forskjell mellom olanzapin og paliperidon ER når det gjaldt residiv av psykotiske symptomer.
- Ved hjelp av data fra Person and Social Performance (PSP) scale (sekundært endepunkt) så man ingen signifikant forskjell i sosial funksjon mellom olanzapin og paliperidon ER.
- Paliperidon ER ga signifikant større sannsynlighet for motoriske bivirkninger enn olanzapin.
- Det var ingen forskjell i forekomst av antikolinerge effekter, aggresjon, agitasjon og angst mellom olanzapin og paliperidon ER. Men data om samtidig bruk av benzodiazepiner var ikke tilgjengelig.
- Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av søvnløshet mellom paliperidon ER og olanzapin.
- Pasienter behandlet med paliperidon ER opplevde mindre vektøkning enn pasienter behandlet med olanzapin. Imidlertid ga behandling med paliperidon ER i dosene 12 og 15 mg vektøkning som ikke var forskjelling fra den ved behandling med olanzapin.

Sammenfattet mener Legemiddelverket at studiene som inkluderer paliperidon ER og olanzapin viser at legemidlene har tilsvarende effekt i behandling av schizofreni, men at bivirkningsprofilen er noe ulik for de to legemidlene. Ulikhetene gjelder hovedsaklig bivirkningene vektøkning, somnolens og motoriske bivirkninger, og er til fordel for paliperidon ER i de to første tilfellene.

4.2.2 Invega sammenlignet med risperidon

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier med paliperidon ER og risperidon. De kliniske studiene som er utført på paliperidon ER har benyttet olanzapin som aktiv kontrollbehandling. På forespørsel fra Legemiddelverket har søker fremlagt en indirekte sammenligning av paliperidon ER og risperidon med hensyn på effekt og tolerabilitet [12]. Denne baserer seg på tre registreringsstudier for hvert av legemidlene, totalt seks studier. Sammenligningen er ikke publisert og ble mottatt i form av en poster.

I sammenligningen ble individuelle pasientdata fra de seks studiene fra produsentens database inkludert. Inklusjonskriterier var: behandlet med typisk (førstegenerasjons-) antipsykotika kortere enn 90 dager før studiestart, 18-65 år, randomisert til risperidon 2-6 mg/dag, paliperidon ER 6-12 mg/dag eller placebo. Risperidon behandlingsgruppen ble delt i 2-4 mg/dag og 4-6 mg/dag. Da den siste gruppen ligger nærmest vanlig terapeutisk praksis vil vi kun se på den videre.

Primært endepunkt var i fem av seks studier endring i PANSS total score. På dette endepunktet så man ingen statistisk signifikant forskjell mellom paliperidon ER og risperidon. Ved å se på frekvens av bivirkninger mener man i sammenligningen å kunne vise ulikheter i bivirkningsprofilene for paliperidon ER og risperidon. Sammenligningen av bivirkningsrater er gjengitt under i tabell 2. I tabellen er de bivirkninger som viste en ≥ 2 % forskjell til fordel

for paliperidon ER etter justering for placebo rødmarkerte. Det er ikke utført noen statistiske tester på bivirkningsratene.

AE, %	Paliperidone ER 6-12 mg/day N = 275	Risperidone 4-6 mg/day N = 174	Placebo (Paliperidone ER) N = 145	Placebo (Risperidone) N = 215	Placebo Adjusted Difference* ($\Delta \geq 2\%$)
Tachycardia, sinus	7.6	1.1	5.5	0.0	NA
Tachycardia	8.0	2.3	4.1	0.0	NA
Constipation	1.8	8.0	4.1	5.1	2.9
Dyspepsia	1.5	6.9	1.4	3.7	3.1
Nausea	3.3	8.0	4.1	3.3	4.7
Vomiting	3.6	8.0	3.4	5.6	2.2
Nasal congestion	0.4	4.6	0.0	2.3	NA
Extrapyramidal disturbances	6.2	6.3	1.4	2.8	NA
Restlessness	0.0	4.6	0.0	0.5	4.1
Akathisia	5.1	5.7	4.1	0.9	3.8
Insomnia	13.5	21.8	13.1	15.3	6.1
Agitation	5.5	10.9	4.8	14.0	NA
Anxiety	3.3	10.9	2.1	4.7	5.0
Somnolence	5.1	7.5	4.8	0.9	6.3
Dizziness	4.4	6.3	4.8	1.4	4.9
Headache	8.7	16.7	9.7	17.2	NA

* Δ [(risperidone-placebo(risperidone)) - (paliperidone-placebo(paliperidone))] $\geq 2\%$. All AE rates are at week 6 endpoint.

Tabell 2: Bivirkningsrater fra den indirekte sammenligningen av paliperidon ER og risperidon [12]

Sammenligningen av bivirkningsrater for paliperidon ER og risperidon kan tyde på det finnes noen forskjeller i bivirkningsprofilen til de to legemidlene. Men usikkerheten som ligger i disse dataene må påpekes.

Sammenligningen er en indirekte sammenligning av seks kortvarige registreringsstudier. Indirekte sammenligninger vil alltid gi et svakere dokumentasjonsgrunnlag og større grad av usikkerhet enn direkte sammenlignende studier, eller systematiske oversikter. Resultatene fra slike sammenligninger må tolkes med forsiktighet [13]. Studiene som er sammenlignet er fra ulike tiår og de var ikke ensartede med tanke på varighet, alle inklusjonskriterier og endepunkter. Dette kan gi bias i sammenligningen og tilfører ytterligere usikkerhet. I sammenligningen er det ikke utført noen statistiske tester på bivirkningsratene, og det er derfor ikke mulig å si om ulikhetene gjengitt har statistisk signifikans.

Legemiddelverket mener at dokumentasjonen som foreligger viser at paliperidon ER og risperidon har tilsvarende antipsykotisk effekt. Imidlertid gir dokumentasjonen ikke nok sikkerhet til å kunne si at det er en reell forskjell i bivirkningsprofil mellom de to legemidlene. Legemiddelverkets mening samsvarer med konklusjoner trukket av andre som har sett på denne sammenligningen [11, 14].

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV PALIPERIDON ER (INVEGA) SAMMENLIGNET MED OLANZAPIN

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker benytter en kostnadseffektivitetsanalyse for å evaluere om paliperidon ER (Invega) er kostnadseffektiv sammenlignet med olanzapin ved behandling av schizofreni.

Metoden brukt er en "discrete event simulation" (DES), hvor sykdomsforløpet til 20 000 enkeltpasienter simuleres i løpet av fem år etter et tilbakefall. Fordelen med DES fremfor kohortbaserte modeller er at pasientenes individuelle sykdomsforløp kan modelleres på en mer fleksibel måte ved at forløpet anses som avhengig av pasientenes karakteristika og tidligere hendelser.

Teoretisk sett kan denne tilnærmingen være nyttig for denne pasientgruppen på grunn av heterogeniteten i pasientgruppen, både når det gjelder respons på behandlingen og sykdomsforløpet.

I simuleringen benyttes det to typer pasientparametere, tidsuavhengige og tidsavhengige. De tidsuavhengige parametrene er tildelt den enkelte fiktive pasient i starten av simuleringen og forblir uendret under selve simuleringen. Disse parametrene er:

- Pasientprofil: Pasienten kan enten komme seg fullstendig mellom tilbakefall (38 %), eller ikke (62 %). I det siste tilfellet forverres pasientens tilstand jevnt over tiden.
- Alvorlighetsgrad: Pasienten kan lide av ikke-alvorlig schizofreni (10 %), alvorlig schizofreni (80 %) eller meget alvorlig schizofreni (10 %), en klassifisering som ble gjort ut fra ekspertuttalelser.
- Sosiale og miljøforhold (SEFs): Dette er en tilfeldig score mellom 0 og 100 poeng som gjenspeiler om pasienten har et svakt (SEF nært 0) eller sterkt (SEF nært 100) støtteapparat. Skåringen fanger dermed den uobserverte heterogeniteten mellom pasienter og spiller en viktig rolle når plasseringen av pasienten skal avgjøres.

De tidsavhengige parametrene i simuleringen er beregnet med utgangspunkt i de tidsuavhengige parametrene og defineres som tilfeldige variabler med egen fordeling. Disse parametrene er:

- Helsetilstand
Det antas i modellen at pasienten til enhver tid opplever enten et tilbakefall eller har kommet seg etter et tilbakefall, og har en viss risiko for å oppleve et nytt ett. Varigheten av begge tilstander er definert som tilfeldige variabler og er tildelt en fordeling. Verdien til parametrene som kjennetegner fordelingene er bl.a. basert på ekspertuttalelser.

Varigheten av et tilbakefall er avhengig av pasientens profil og alvorlighetsgrad. Valg av medisiner antas å ikke påvirke denne varigheten. Pasienter som kommer seg fullstendig etter et tilbakefall, ikke-alvorlig syke pasienter og pasienter som har 100 % compliance antas å oppleve de korteste tilbakefall.

Varigheten av perioden mellom tilbakefall er definert som en funksjon av pasientenes profil, alvorlighet og compliance. Pasienter som kommer seg fullstendig etter et tilbakefall, ikke-alvorlig syke pasienter og pasienter som har 100 % compliance antas å oppleve de korteste periodene mellom tilbakefall. Valg av medisiner antas å påvirke denne varigheten gjennom effekten på compliance. Imidlertid er denne raten satt lik for alle behandlingene i base-case, slik at det ikke vil registreres forskjeller mellom pasientgrupper. Søker inkluderer imidlertid et scenario der det åpnes for forskjeller mellom legemidler når det gjelder effekten på compliance. Dette drøftes i avsnitt 5.6.2.2.

- PANSS og PANSS-reduksjon
Pasientenes PANSS modelleres som en funksjon av pasientens helsetilstand (høyere PANSS ved tilbakefall), varigheten av tilbakefall (høyere PANSS jo lengre tilbakefallet varer) og behandlingseffekten (høyere PANSS for non-compliant pasienter).

Ut fra kliniske data [15, 16], antas det at valg av behandling ikke direkte påvirker pasientenes PANSS. Men samtidig påvirker compliance PANSS, slik at i scenariet der det åpnes for forskjeller i compliance mellom behandlinger, vil valget av legemiddel indirekte påvirke PANSS.

- Compliance
Basert på ekspertuttalelser, antar søker at compliance avhenger av tre faktorer: hvor behandling er tilbudt (det antas høyere compliance ved sykehusbehandling fremfor sykehjemsbehandling, og ved sykehjemsbehandling fremfor hjemmebehandling), hvilken behandling som tilbys (det antas høyere compliance ved long-acting formulering fremfor peroral formulering) og pasientenes helsetilstand (pasientene som er i perioden mellom tilbakefall antas å ha en 5 % høyere compliance enn pasienter som opplever et tilbakefall).

Som beskrevet ovenfor brukes compliance som forklaringsvariabel for både PANSS og varigheten av perioden mellom tilbakefall. Dette påvirker igjen mange av de andre tidsavhengige parametrene i modellen. Dette gjør compliance til en av de mest sentrale parametrene i modellen.

Basert på ekspertuttalelser antas det videre at compliance påvirkes negativt av bivirkningene som oppstår ved de ulike behandlingene. I base-case antas det at compliance for paliperidon ER- og olanzapin-gruppene er lik, selv om de kliniske studiene viser til en bedre bivirkningsprofil for paliperidon ER. For å nettopp gjenspeile dette har søkeren laget en scenarieanalyse der paliperidon ER-pasientene opplever en 5 % høyere compliance enn olanzapin-pasientene. Denne analysen drøftes i avsnitt 5.6.2.2.

- Besøk hos psykiater
Pasientene som opplever et tilbakefall antas å besøke psykiater en gang i måneden, mens pasientene som befinner seg i perioden mellom tilbakefall følger en fast besøksplan (et

besøk rett etter tilbakefallet, så besøk 2, 6 og 12 måneder etter dette besøket). Denne faste planen startes på nytt enten når pasienten opplever et tilbakefall, bytter medisin eller blir innlagt på sykehus.

Ved besøkene vurderes pasientens plassering (hvor pasienten skal tilbys behandling), behandling og compliance på nytt.

- Evne til selvomsorg

Hvor pasienten skal plasseres for å bli behandlet avhenger av psykiaterens vurdering av pasientens evne til selvomsorg, beskrevet ved Disability to Care Index (DCI). Denne indeksen avhenger igjen av pasientens PANSS og sosiale- og miljøforhold (SEF), i den forstand at en høy PANSS og en lav skår på SEF medfører høyere DCI-verdier, altså en svak evne til selvomsorg.

Utifra DCI-verdiene klassifiseres pasientene i en av tre kategorier: i stand til å ta vare på seg selv, delvis i stand til å ta vare på seg selv eller ikke i stand til å ta vare på seg selv.

- Risikoen pasienten representerer for samfunnet og seg selv

Sannsynligheten for at pasienten utøver vold mot andre eller mot seg selv (selvmordsatferd) anses i modellen som en faktor som øker sannsynligheten for sykehusinnleggelse. Det antas at jo høyere pasientens PANSS er, jo større er risikoen.

- Plassering av pasienten

I modellen antas at pasienten kan plasseres/gis behandling på ett av de følgende tre steder: hjemmeomsorg, sykehjem eller sykehus. Hvor pasienten plasseres vurderes av en psykiater. Denne beslutningsprosessen modelleres ved å gi forskjellige sannsynligheter for å forbli på den opprinnelige plasseringen eller for å bli omplassert, noe som igjen er avhengige av pasientens evne til selvomsorg og risiko pasienten representerer for seg selv og andre.

Når pasienten innlegges på sykehus varer oppholdet i 45 dager i gjennomsnitt. Pasienter som kommer seg fullstendig etter et tilbakefall og som opplever en ikke-alvorlig schizofreni har det korteste opphold på sykehus, 25 dager, mot 60 dager for pasientene som ikke kommer seg fullstendig etter et tilbakefall og som opplever alvorlig schizofreni.

- Bivirkninger

Det forutsettes lik terapeutisk effekt av paliperidon ER og olanzapin, på bakgrunn av resultatene fra de tre korttids fase III studiene presentert i avsnitt 4. Det som skiller de to behandlingsalternativene er bivirkningsprofilene. Disse er også hentet fra studiene. Søker har valgt å legge vekt på følgende bivirkninger: ekstrapyramidale symptomer (EPS), tardiv dyskinesi, somnolens/sedasjon, vektøkning, diabetes og agranulocytose.

Følgende bivirkningsrater er hentet fra studiene og benyttet i modellen:

	EPS	Tardiv dyskinesi	Somnolens/ sedasjon	Vektøkning	Diabetes	Agranulo- cytose
Paliperidon ER 6 mg	10,2 %	0,6 %	8,5 %	5,0 %	0,51 %	0,0 %
Olanzapin 10 mg	8,5 %	0,5 %	19,5 %	18,0 %	1,00 %	0,0 %

Tabell 3: Bivirkningsrater benyttet i den helseøkonomiske modellen

Ut i fra tabellen kan man se at det er på bivirkningene EPS, somnolens/sedasjon og vektøkning paliperidon ER og olanzapin hovedsakelig viser forskjeller.

Både for paliperidon ER og olanzapin har studier vist en korrelasjon mellom økt dose og økt frekvens av bivirkninger.

Søker har i den første utgaven av modellen tatt utgangspunkt i dosene 6 mg for paliperidon ER og 10 mg for olanzapin, dette er de definerte døgndosene (DDD) av preparatene ifølge WHO. WHO angir selv at bruk av DDD oppgitt på deres nettsider som terapeutiske doser i for eksempel refusjonssammenheng ikke medfører riktighet [17]. Søker har i ettertid levert inn en revidert kostnadseffektivitetsanalyse av paliperidon ER mot olanzapin hvor dosen av olanzapin er øket til 15 mg, som ligger nærmere vanlig terapeutisk dose. Legemiddelverket mener imidlertid basert på informasjon om forskrivningsdata fra USA at det er sannsynlig at også paliperidon ER dosen vil ligge noe høyere enn 6 mg [18].

Søker angir at bivirkningsrater ikke er endret i den reviderte analysen som en følge av doseøkning for olanzapin, og at dette er en konservativ tilnærming, da økt dose vil kunne gi økt frekvens av bivirkninger. Da det samme vil gjelde for paliperidon ER mener Legemiddelverket dette er en riktig tilnærming så lenge verdiene for paliperidon ER holdes konstante.

- **Medisinering**

Som nevnt ovenfor, følger pasientene i modellen en fast besøksplan hos psykiater. Hvis pasienten opplever et tilbakefall, bytter psykiateren pasientens behandling ut med et annet atypisk antipsykotikum. Hvis pasienten derimot opplever bivirkninger, vil det kun være en viss sannsynlighet for at psykiateren bytter behandling. Denne avhenger av hvilken bivirkning det dreier seg om. EPS og søvnighet medfører en 30 % sannsynlighet for legemiddelbytte, vektøkning 50 %, tardiv dyskinesi 70 %, diabetes mellitus 95 % og til slutt agranulocytose 100 %.

Gitt at paliperidon ER får refusjon, vil det i klinisk praksis hende at olanzapin forskrives etter paliperidon ER, eller omvendt. Imidlertid antas det i modellen at dette ikke kan gjøres, slik at forskjellene i behandling med begge preparater kan klart skilles fra hverandre. Søker presenterte i søknaden en behandlingsplan for hver pasientgruppe som

følges av pasienten i tilfelle bytte av legemiddel. Rekkefølgen er basert på preparatens markedsandeler og på ekspertuttalelser.

Videre antas det på grunn av manglende data at pasientene får en dose tilsvarende DDD og at dosen ikke kan økes, ulikt vanlig praksis. Til slutt antar søker at pasientene i begge grupper har forsøkt risperidon før behandling med olanzapin og paliperidon ER startes.

- Livskvalitet
Dette drøftes i neste avsnitt.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

Modellen simulerer verdier for pasientenes PANSS, antall tilbakefall, varighet av hvert tilbakefall, varighet av perioden mellom tilbakefall og hvor pasienten blir behandlet.

Pasientenes livskvalitet er også simulert i modellen. Livskvaliteten antas avhengig av PANSS og om pasienten opplever bivirkninger. Forholdet mellom PANSS og livskvalitet ble formulert ved hjelp av resultatene i Lenert et al [19], mens forholdet mellom livskvalitet og bivirkninger er tatt fra forskjellige publiserte kilder [19-22]. Effekt av bivirkninger på livskvalitet modelleres som en justeringsfaktor som multipliseres med pasientens livskvalitet beregnet ut fra PANSS alene. Nedenfor i tabellen vises disse faktorene:

Bivirkning	Nytteverdi
Vektøkning	0,96
Tardiv dyskinesi	0,86
EPS	0,89
Søvnhighet	0,91
Diabetes mellitus	0,81

Tabell 4: Livskvalitetsjusteringsfaktorer tilknyttet bivirkninger

I base case-analysen, hvor olanzapin og paliperidon ER har lik effekt, men ulik bivirkningsprofil, er modellens effektresultater for den enkelte pasient etter 5 års behandling følgende:

	Paliperidon ER	Peroral olanzapin	Forskjell
Antall tilbakefall (i modellen)	3,8	3,8	0
Totalt antall år i tilbakefall	2	2	0
Gjennomsnittlig PANSS	64,6	64,6	0
Varighet av første behandling (i antall år)	1,32	1,23	0,09
% pasienter fortsatt på første behandling etter ett år	72,70 %	67,40 %	5,30 %
Totalt diskonterte QALYs	3,57	3,54	0,03

Tabell 5: Modellens effektresultater for den enkelte pasient etter 5 års behandling.

Disse resultatene er utledet ved å beregne gjennomsnittet av resultatene fra de 20 000 simulerte pasientene som er generert i søkers modell.

Man kan se at det ikke finnes forskjeller mellom pasientgruppene når det gjelder antall opplevde tilbakefall, varigheten på tilbakefall og gjennomsnittlig PANSS. Det finnes imidlertid visse forskjeller i antall år pasienten får den opprinnelige behandlingen (1,32 år for paliperidon ER sammenlignet med 1,23 år for olanzapin), andel pasienter som fortsatt får den opprinnelige behandlingen etter ett års behandling (72,7 % for paliperidon ER sammenlignet med 67,4 % for olanzapin) og total QALY, eller opplevde diskonterte leveår justert for livskvalitet (3,57 QALY for paliperidon ER sammenlignet med 3,54 for olanzapin).

Videre diskonteres QALY-gevinstene med en årlig rente på 5 %, som er et prosentpoeng over det Finansdepartement anbefaler. Denne tilnærmingen er konservativ og sannsynligvis til ulempe for paliperidon ER.

5.3 Analysens kostnadsperspektiv

Kostnadene er beregnet fra et utvidet folketrygds perspektiv. Med dette menes at det inkluderes legemiddel- og andre behandlingskostnader i sin helhet, det vil si ikke bare de som det offentlige dekker, men også pasientenes egenbetalinger og at legemiddelprisene benyttet er AUP eksklusiv merverdiavgift.

5.4 Kostnader

Søker inkluderer kun legemiddel- og andre kostnader knyttet til behandlingen av schizofreni i modellen. Andre kostnader og gevinster som for eksempel reisekostnader og produksjonsgevinster har søker ikke inkludert på grunn av manglende data.

Kostnadene diskonteres også med en årlig rente på 5 %, på samme linje som QALY-gevinstene.

5.4.1 Legemiddelkostnader

I avsnitt 5.1 ble det nevnt at den enkelte pasient i modellen med sikkerhet bytter legemiddel når den opplever et tilbakefall, og bytter med en viss sannsynlighet hvis den opplever en bivirkning. Bytte skjer da i følge en gitt behandlingsplan. I tabell 6 vises prisene for legemidlene i behandlingsplanen.

Legemiddel	DDD	AUP (uten mva) i kr. per DDD	Behandlingskostnader (uten mva) i kr. per år
Olanzapin	15 mg*	8,23	3 003
Paliperidon ER	6 mg	32,91	12 013
Risperdal Consta, langtidsvirkende	25 mg (hver 2.uke)	940,80	24 461
Aripipazol	15 mg	32,91	12 013
Quetiapin	300 mg	28,58	10 433
Amisulprid	400 mg	27,03	9 867
Ziprasidon	80 mg	25,54	9 321
Clozapin	300 mg	14,60	5 329

Tabell 6: Oppdaterte legemiddelpriser benyttet i modellen

* I den opprinnelige søknaden var prisene for olanzapin lik det preparatet hadde før inklusjon i trinnprissystemet. Planene om å innføre et trinnpriskutt på 75 % per 1. juli 2008 ble påpekt søker i brev av 26-02-2008. Legemiddelverket fikk da innsendt en ny analyse med oppdaterte priser hvor dette priskuttet ble tatt hensyn til. I denne nye analysen ble også olanzapin dose økt fra DDD på 10 mg til 15 mg. Denne dosen er, i følge spesialister søker har vært i kontakt med, nærmere den som benyttes i vanlig terapeutisk praksis.

5.4.2 Andre behandlingskostnader

Søker har benyttet data fra forskjellige norske og utenlandske kilder for å tallfeste kostnadene forbundet med besøk hos psykiater og bruk av tjenester tilbudt ved hjemmeomsorg, sykehjem og sykehus. Disse er følgende:

Kostnadkomponent	Kostnad i kr.
Besøk hos psykiateren	2 275
Hjemmeomsorg (pr. uke)	1 057
Sykehjem (pr. dag)	1 960
Sykehus (pr. dag)	5 254

Tabell 7: Andre behandlingskostnader benyttet i modellen

5.4.3 Totale kostnader

Modellen estimerer at begge pasientgrupper vil være plassert i hjemmeomsorg 83,2 % av tiden, i sykehjem 10,7 % og i sykehus 6,2 %. Videre at behandling i hjemmeomsorg vil utgjøre 16,6 % av de totale kostnadene, 27,5 % ved sykehjem, og 45 % ved sykehus.

Nedenfor vises diskonterte kostnader for en gjennomsnittlig pasient i fem år fra base case:

	Paliperidon ER	Olanzapin	Forskjell
Hjemmeomsorg	206 404	206 409	-5
Sykehjem	341 857	341 869	-12
Sykehus	560 118	559 919	199
Legemiddelkostnader	46 703	37 279	9 424
Besøk hos psykiater	77 107	77 019	88
Totale kostnader	1 232 189	1 222 495	9 694

Tabell 8: Diskonterte kostnader per pasient etter 5 års behandling

Hovedbudskapet i tabell 8 er at behandling med paliperidon ER og olanzapin medfører omtrent de samme kostnadene, bortsett fra legemiddelkostnadene (her, ekskl. mva), som er klart høyere for paliperidon ER. De totale merkostnadene ved bruk av paliperidon ER i forhold til olanzapin ligger på rundt 9 694 kr, hvor forskjellen i legemiddelkostnader alene utgjør 9 424 kr.

5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

En diskontert helsegevinst på 0,03 QALY og en diskontert merkostnad på 9 694 kr. fører til en inkrementell kostnad-effekt-ratio (IKER) på 323 133 kr. per vunnet QALY. Den opprinnelige IKER var atskillig lavere, 21 760 kr. per vunnet QALY. Forskjellen skyldes hovedsakelig olanzapins prisendring.

På grunn av relativt små forskjeller mellom preparatene i kostnader og effekt, kan det godt tenkes at en enklere analyse kunne ha vært benyttet. Legemiddelverket er imidlertid enig med søker i deres begrunnelser for å bruke en DES modell. Pasientpopulasjonen er svært heterogen både når det gjelder sykdomsforløp og respons på behandling. Modellen gjør det mulig å teste hvordan endringer i viktige antagelser endrer resultatene, samtidig som usikkerheten rundt disse kan beskrives.

5.6 Sensitivitetsanalyse (diskontering etc.)

Resultatene av en helseøkonomisk analyse er som regel basert på mange forutsetninger og variabler. En del av disse vil være usikre. Derfor er det viktig å teste hvordan endrede forutsetninger og endrede verdier av variablene påvirker resultatet.

Søker har i forbindelse med sammenligning mellom olanzapin og paliperidon ER foretatt både en probabilistisk multivariate sensitivitetsanalyse og en scenarioanalyse.

5.6.1 Probabilistisk multivariate sensitivitetsanalyse (PSA)

Som grunnlag for valg og beskrivelse av fordelingen til variablene som ble inkludert i PSA, rådførte søker seg med eksperter og benyttet data fra publiserte studier. Ved hjelp av Monte Carlo simulering ble det generert 1 000 kohorter av 20 000 pasienter hver, og resultatene ble brukt til bl.a. å lage en cost-effectiveness acceptability curve (CEAC). I dette tilfellet sier CEAC noe om sannsynligheten for at beslutningstakeren velger den mest kostnadseffektive behandlingen når paliperidon ER gis generell refusjon. Sannsynligheten avhenger av myndighetenes terskel for IKER-ratio. Resultatene til denne analysen ble dessverre ikke oppdatert med olanzapins nye priser. Derfor anser Legemiddelverket at det er lite hensiktsmessig å gjengi de opprinnelige resultatene.

I tillegg har søker gjennomført en regresjonsanalyse (multivariate vanlige minste kvadraters metode) for å undersøke hvilke parametere som hadde størst påvirkning på kostnadseffektiviteten. Det ble funnet at PSAs resultater var mest følsomme for endringer i bivirkningsratene og nyttevektene tilknyttet disse bivirkningene. Resultatene fra denne

analysen ble heller ikke oppdatert med nye priser, men de forventes ikke å bli påvirket i vesentlig grad.

5.6.2 Scenario-analyse

Det ble foretatt tre scenario-analyser.

5.6.2.1 Bivirkningsprofilen for paliperidon ER og olanzapin forutsettes like

Som nevnt ovenfor, i den opprinnelige modellen Legemiddelverket mottok var olanzapin dosen satt til 10 mg, men ble deretter endret til 15 mg. I tillegg var prisen til olanzapin 10 mg og paliperidon ER 6 mg like.

I denne sammenhengen ble det foretatt en scenario-analyse hvor bivirkningsprofilene til olanzapin og paliperidon ER ble satt like. Målet var å sjekke om det fantes strukturelle skjevheter i modellen som kunne bidra til å favorisere en behandling fremfor den andre. Forskjeller i effektresultatene mellom preparatene ville oppstå dersom slike skjevheter fantes, siden både effekten og bivirkningsrater ble satt til å være like. Resultatene viste like kostnader og effekter for begge preparater, og understøtter derfor hypotesen om at det ikke finnes strukturelle skjevheter i modellen.

5.6.2.2 Compliance for paliperidon ER settes 5 % høyere enn for olanzapin

Søker viser til flere studier som peker på at preparater som har en gunstigere bivirkningsprofil også kan føre til en høyere compliance. Dette argumentet brukes sammen med de dokumenterte forskjellene i bivirkningsratene for paliperidon ER og olanzapin, for å beregne på nytt modellen under antagelsen om at i paliperidon ER-gruppen registreres en 5 % høyere compliance enn i olanzapin-gruppen. Som nevnt tidligere, en høyere compliance fører i modellen til en lavere PANSS og lengre perioder mellom tilbakefall. Resultatene i dette scenarioet må imidlertid tolkes med forsiktighet da de ikke tar hensyn til prisreduksjonen for olanzapin.

Paliperidon ER pasienter oppnår i denne analysen en høyere mereffekt enn i base-case (0,04 vunnet QALY mot 0,03 i base-case) i tillegg til at det oppnås besparelser på 14 100 kr per pasient. Dette vil si at paliperidon ER under denne nye antagelsen blir et dominant alternativ fremfor olanzapin. Hvorvidt denne konklusjonen vil endres etter å ha tatt hensyn til prisreduksjonen er dessverre uklart.

Som omtalt i avsnitt 5.1 er compliance en sentral parameter i modellen, slik at endringer i den kan medføre store endringer i effekter og kostnader, og dermed i beregnet kostnadseffektivitet. Legemiddelverket anser det som hensiktsmessig at forskjeller i compliance hadde blitt testet i en scenarieanalyse, samtidig som vi mener at det hadde vært nyttig at søkeren forklarte detaljert hvordan forskjellene i bivirkningsprofil førte til en forskjell i compliance på akkurat 5 %.

5.6.2.3 Endring i diskonteringsraten

Enveis analyser ble gjennomført på diskonteringsraten. Raten ble tildelt verdier mellom 0 % og 8 %, og resultatene ble sammenlignet.

Det ble funnet at paliperidon ERs IKER ikke er spesielt følsom for disse endringene. Men igjen, hvorvidt denne konklusjonen vil endres etter å ha tatt hensyn til prisreduksjonen for olanzapin er uklart.

6 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV PALIPERIDON ER (INVEGA) SAMMENLIGNET MED RISPERIDON

6.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Som nevnt i avsnitt 4.2.2, foretok søker etter forespørsel fra Legemiddelverket en kortfattet analyse som siktet på å påvise forskjeller i bivirkningsprofilen mellom risperidon og paliperidon ER og hvorvidt disse kunne overføres til forskjeller i opplevd livskvalitet hos pasienter med schizofreni.

Analysen tar utgangspunkt i Schooler et al. [12], hvis konklusjon er at paliperidon ER fører til lavere frekvens av en rekke bivirkninger enn risperidon. I tabell 2 vises den placebokorrigerede forskjellen for hver av disse bivirkningsfrekvensene.

Data om livskvalitetsvekter for de forskjellige bivirkningene hentes fra tre studier:

- Den første er Lenert et al. [19], en studie om preferanser for en ikke-schizofren populasjon. Den inneholder data om schizofrenitilstander med og uten bivirkninger. Livskvalitetsvektene er beregnet ved hjelp av den tradisjonelle standard gamble-metoden, i den forstand at den verst tenkelige tilstanden er like foretrukket som "død" og den best tenkelige tilstanden er "full helse". Fra denne studien har søkeren tatt utgangspunkt i resultatene for å beregne livskvalitetsvekten for tre forskjellige tilstander: Mild (0,88), moderat (0,755) og alvorlig schizofreni (0,625). Videre representerer livskvalitetsvektene for bivirkninger i Lenert et al. faktisk nedjusteringsfaktor med verdi mellom 0 og 1. Det vil si at pasientens livskvalitetsvekt i utgangspunkt (0,88 ved mild, 0,755 ved moderat eller 0,625 ved alvorlig schizofreni) ganges med vektene for hver av bivirkningene pasienten opplever for å slik beregne den totale livskvaliteten. Livskvalitetsvekten for akatesi som er rapportert i denne studien er den som benyttes i søkers analyse.
- Den andre studien er Sevy et al. [23], der et utvalg av pasienter med schizofreni anga sine preferanser for en rekke vanlige bivirkninger forbundet med antipsykotikabehandling. Vektene er beregnet ved hjelp av standard gamble-metoden, men i dette tilfellet er den verste tenkelige tilstanden å oppleve forverrede bivirkninger i så stor grad at pasienten blir sengeliggende i ett år, mens den beste tenkelige tilstanden er tilstanden pasienter opplevde da intervjuet ble gjennomført, men uten

bivirkninger. Studien inneholder livskvalitetsvekter for forstoppelse, dyspepsi, kvalme, brekninger, akatesi, søvnløshet, angst og søvnighet.

- o Den tredje studien er Health State Preferences [24], og inneholder livskvalitetsvekten for bivirkningen ”angst” som søker benytter i analysen. Denne vekten er også en multiplikativ vekt for ulike alvorlighetsgrader, tilsvarende som i Lenert et al.

Videre har søker utviklet en metode for å omberegne livskvalitetsvektene i Sevy et al. over til Lenert et al. Grunnen til det er at Lenert et al. benytter den tradisjonelle standard gamble-metoden og i tillegg inneholder livskvalitetsvekter for tre forskjellige schizofrenitilstander.

Metoden søker har brukt benytter seg av at både Lenert et al. og Sevy et al. inneholder en rekke ”felles” livskvalitetsvekter: ortostatisk hypotoni, vektøkning, tardiv dyskinesi, EPS og akatesi. Livskvalitetsvektene for disse felles bivirkningene brukes for å estimere forholdet mellom livskvalitetsvektene for alle bivirkningene i Lenert et al. og i Sevy et al. ved hjelp av en lineær approksimasjon. Dette gjøres for hver av de tre schizofrenialvorlighetsgrader i Lenert et al.

Deretter ekstrapoleres forholdet for å utlede Lenert-baserte livskvalitetsvekter for bivirkningene rapportert i Sevy et al. men ikke i Lenert et al. På denne måten skaffer søker seg livskvalitetsvekter for bivirkninger som både tar hensyn til alvorlighetsgraden av pasientens schizofreni og som baseres på den ”tradisjonelle” standard gamble-metoden, men som ikke var rapportert i Lenert et al.

Videre antar søker at de gastrointestinale bivirkningene (forstoppelse, dyspepsi, kvalme og brekninger) varer i en måned og at bivirkningene forbundet med sentralnervesystemet (akatesi, søvnløshet, angst og søvnighet) varer i hele analysens horisont som er ett år.

6.2 Refusjonssøknadens resultater

Med utgangspunkt i de tidligere nevnte placebo-korrigerede frekvenser for bivirkninger, fallet i livskvalitet forbundet med forekomst av de ulike bivirkninger og varigheten av disse, beregner søker det forventede tapet av QALY forbundet med hver bivirkning. Deretter summeres disse tapene for alle bivirkningene og til slutt sammenlignes resultatene for paliperidon ER og risperidon. Resultatene vises i tabell 9.

Bivirkning	Mild schizofreni	Moderat schizofreni	Alvorlig schizofreni
Forstoppelse	0,0002	0,0002	0,0001 ¹
Dyspepsi	0,0002	0,0002	0,0002
Kvalme	0,0003	0,0003	0,0002
Brekning	0,0002	0,0001	0,0001
Akatesi	0,0034	0,0029	0,0024
Søvnløshet	0,0052	0,0045	0,0037
Angst	0,0073	0,0063	0,0052
Søvnighet	0,0049	0,0042	0,0035
TOTAL	0,0217	0,0187	0,0154

Tabell 9: Estimerte QALY-tap ved behandling med risperidon sammenlignet med behandling med paliperidone ER

Å bli behandlet med risperidon sammenlignet med paliperidon ER ble beregnet å medføre et forventet QALY-tap på grunn av bivirkninger. For pasienter med mild schizofreni ble tapet beregnet til å være 0,0217 QALY, 0,0187 for pasienter med moderat schizofreni og 0,0154 for pasienter med alvorlig schizofreni. Tapet hos pasienter med mild schizofreni er større enn hos dem med alvorlig schizofreni (tilsvarende for pasienter med moderat schizofreni) fordi livskvalitetsvektene for hver bivirkning er faktorer som nedjusterer den opprinnelige livskvalitetsvekten før bivirkningen inntreffer. Det vil si at høyere livskvalitet i utgangspunktet betyr større fall i livskvalitet i absolutt verdi enn ved lavere livskvalitet.

Gitt at effektdata i Schooler et al. [12] gjenspeiler de virkelige forskjeller i effekt og bivirkninger mellom risperidon og paliperidone ER², viser denne forenklete analysen at behandling med paliperidon ER vil medføre større livskvalitet for pasienter med schizofreni enn behandling med risperidon.

Imidlertid sendte søker ikke inn kostnadseffektivitetsresultater, noe som vanskeliggjør tolkningen av livskvalitetsresultatene. Derfor presenterer Legemiddelverket nedenfor en enkel kostnadseffektivitetsanalyse ved å sammenstille de rapporterte forskjellene i effekt på livskvalitet og forskjellene i legemiddelkostnadene ved ett års behandling. Denne analysen er selvsagt ikke fullstendig men gir en viss pekepinn på hvor kostnadseffektivt paliperidon ER er sammenlignet med risperidon.

¹ Eksempel: Livskvalitetsvekten for forstoppelse hos en pasient som lider av alvorlig schizofreni beregnes som produktet av forskjellen i frekvensen mellom behandlingsgruppene (2,9% eller 0,029), varigheten til bivirkningen (1 måned eller 0,0833 år) og fallet i livskvalitet (0,061), altså:

$$0,029 * 0,0833 * (0,625-0,564) = 0,0001 \text{ tapte QALY}$$

² Legemiddelverket kommenterer effektdataene i avsnitt 7 nedenfor.

Legemiddelprisene per 15.08.2008 er følgende:

Risperidon	Pris i kr pr. enhet (inkl. mva)	Pris i kr pr. enhet (ekskl. mva)
2 mg	6,25	5
4 mg	12,25	9,8

Paliperidon ER	Pris i kr pr. enhet (inkl. mva)	Pris i kr pr. enhet (ekskl. mva)
6 mg	41,75	33,4
9 mg	62	49,6

Tabell 10: Legemiddelkostnader per enhet, med og uten mva

De gjennomsnittlige dosene i Schooler et al. er 6 mg risperidon og 9 mg paliperidon ER. Behandling med risperidon koster 34,8 kr (ekskl. mva) mindre per dag enn behandling med paliperidon ER³. Hvis behandlingen av begge grupper varer i ett år, eller 365 dager, vil forskjellen i årlige kostnader utgjøre 12 702 kr. (ekskl. mva)⁴. I tabell 12 vises de inkrementelle kostnadseffektivitetsratioene (IKER) for hver schizofrenialvorlighetsgrad:

Alvorlighetsgrad	Mereffekt (QALY)	Merkostnader (kr)	IKER
Mild	0,0217	12 702 kr	585 346
Moderat	0,0187	12 702 kr	679 251
Alvorlig	0,0154	12 702 kr	824 805

Tabell 11: IKER til paliperidon ER 9 mg for tre forskjellige schizofrenialvorlighetsgrader

Paliperidon ER fremstår som lite kostnadseffektivt sammenlignet med risperidon for alle tre alvorlighetsgrader.

Hvis doseringen av paliperidon settes lik DDD, det vil si 6 mg i stedet for 9 mg koster behandling med risperidon 18,6 kr (ekskl. mva) mindre per dag enn behandling med paliperidon ER⁵. Forskjellen i årlige kostnader reduseres til 6 789 kr. (ekskl. mva)⁶. I tabell 12 vises disse nye inkrementelle kostnadseffektivitetsratioene (IKER) ved denne endringen:

Alvorlighetsgrad	Mereffekt (QALY)	Merkostnader (kr)	IKER
Mild	0,0217	6 789 kr	312 857
Moderat	0,0187	6 789 kr	363 048
Alvorlig	0,0154	6 789 kr	440 844

Tabell 12: IKER til paliperidon ER 6 mg for tre forskjellige schizofrenialvorlighetsgrader

De nye IKER ved en dosering for paliperidon ER på 6 mg er langt gunstigere for alle alvorlighetsgrader enn ved dosen 9 mg. Dette baserer seg på at paliperidon ERs effekt på

³ $[49,6 - (5 + 9,8)] = 34,8$ kr.

⁴ $[49,6 - (5 + 9,8)] * 365 = 12\ 702$ kr.

⁵ $[33,4 - (5 + 9,8)] = 18,6$ kr.

⁶ $[33,4 - (5 + 9,8)] * 365 = 6\ 789$ kr.

pasientenes livskvalitet er lik ved 9 mg og 6 mg, en antagelse Legemiddelverket anser som sterk.

7 KONKLUSJON

Den kliniske dokumentasjonen som foreligger for paliperidon ER viser at denne har antipsykotisk effekt ved behandling av schizofreni og at effektstørrelsen er sammenlignbar med den man ser for andre annengenerasjons-antipsykotika. Sikkerhetsprofilen er som forventet av en aktiv metabolitt av risperidon. Tilgjengelig informasjon indikerer at risikoen forbundet med bruk av paliperidon ER ved behandling av schizofreni er akseptabel og lik den for risperidon ved anbefalte doser.

Studier har vist at paliperidon ER og olanzapin har sammenlignbar effekt ved behandling av schizofreni, men at bivirkningsprofilene for disse er noe ulik. Ulikhetene gjelder hovedsaklig bivirkningene vektøkning, somnolens og motoriske bivirkninger, og er til fordel for paliperidon ER i de to første tilfellene. Denne ulikheten gjør at paliperidon ER kan være et gunstig behandlingsalternativ for noen pasienter med schizofreni.

Paliperidon er en aktiv metabolitt av risperidon og disse ser ut til å ha sammenlignbar effekt i behandling av schizofreni. Søker mener at sammenligningene viser en forskjell i bivirkningsprofil som er til fordel for paliperidon ER. Sammenligningen av paliperidon ER og risperidon er indirekte, og innehar en høy grad av usikkerhet og mulighet for bias. Legemiddelverket mener at dokumentasjonsgrunnlaget ikke er godt nok til å kunne si at det er en reell forskjell mellom de to legemidlene når det gjelder bivirkningsprofil.

Legemiddelverket mener at den kliniske dokumentasjonen for paliperidon ER kan tyde på ulikheter i bivirkningsprofil sammenlignet med olanzapin. Det kan ikke utelukkes at samme resultat vil ses for risperidon sammenlignet med olanzapin, da dokumentasjonen for ulikheter mellom paliperidon ER og risperidon inneholder betydelig usikkerhet.

Legemiddelverket anser at den helseøkonomiske modellen som sammenligner paliperidon ER og olanzapin er hensiktsmessig for å estimere kostnadseffektiviteten av paliperidon ER. Dokumentasjonen som brukes i modellen er imidlertid beheftet med en rekke svakheter. Legemiddelverket mener derfor at mereffekten av paliperidon ER sammenlignet med olanzapin er veldig usikker. I tillegg er det store prisforskjeller mellom de to behandlingene. En annen analyse er benyttet i sammenligningen av paliperidon ER og risperidon, men også her er effektdokumentasjonen svak og prisforskjellen stor.

Legemiddelverkets totalvurdering er at det ikke er grunnlag for å påstå at merkostnadene til paliperidon ER for behandling av pasienter med schizofreni står i rimelig forhold til mereffekten sammenlignet med olanzapin og risperidon. Refusjonssøknad for paliperidon ER oppfyller dermed ikke legemiddelforskriftens vilkår for refusjonsverdighet jf § 14-13 d).

Legemiddelverket har på dette grunnlaget vedtatt at paliperidon ER ikke godkjennes for pliktmessig refusjon etter blåresptforskriften § 2.

Legemiddelverket anbefaler følgende minimumsvilkår for individuell refusjon av *paliperidon (Invega)* etter § 3 a:

Krav til tidligere behandling:	Minst ett preparat i ATC-gruppe N05A og ett preparat med ATC-kode: N05AX08 skal være forsøkt.
	Begrunnelsen for at ovennevnte preparater ikke kan benyttes skal oppgis i søknaden.
Spesialistkrav:	Instituert av spesialist i psykiatri eller tilsvarende sykehusavdeling.

Statens legemiddelverk, 29-08-2008

Erik Hviding
seksjonssjef

Berte Hedding
forsker

Enrique Jiménez
forsker

REFERANSER

1. Johannessen T., L.I., Arntzen K. J., Johannessen M., Johannessen T. A. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*. 2008 10.06.2008 [cited; Available from: <http://www.legehandboka.no/>.
2. Folkehelseinstituttet. *Schizofreni*. 2007 [cited 2008 13.06.2008]; Available from: www.fhi.no.
3. Andreassen, O.A., *Schizofreni*, in *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2007*, V. A., Editor. 2007, Foreningen for utgivelse av Norsl legemiddelhandbok: Oslo.
4. Schultz S.H., N.S.W., Shields C.G., *Schizophrenia: a review*. *American Family Physician*, 2007. **75**: p. 1821-1829.
5. EMEA. *European Public Assessment Report (EPAR) - Invega*. 2007 [cited 2008 20.06]; Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/invega/H-746-en6.pdf>.
6. Kane, J., et al., *Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial*. *Schizophrenia research*, 2007. **90**(1): p. 147-161.
7. Stephen, R.M., et al., *Efficacy and Safety of Paliperidone Extended-Release Tablets: Results of a 6-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study*. *Biological psychiatry*, 2007. **62**(12): p. 1363-1370.
8. Davidson, M., et al., *Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study*. *Schizophrenia research*, 2007. **93**(1): p. 117-130.
9. Tzimos, A., et al., *Safety and Tolerability of Oral Paliperidone Extended-Release Tablets in Elderly Patients With Schizophrenia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Six-Month Open-Label Extension*. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2008. **16**(1): p. 31-43.
10. Kramer, M., et al., *Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2007. **27**(1): p. 6-14.
11. Nussbaum A., S.T.S., *Paliperidone for schizophrenia*. *The Cochrane Library*, 2008. **2008**(2).
12. Schooler, N., et al., *A "virtual" comparison of paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia*. 2006.
13. Glenny, A., et al., *Indirect comparisons of competing interventions*. *Health Technology Assessment*, 2005. **9**(26).
14. Fowler, J.A., T.L. Bettinger, and T.R. Argo, *Paliperidone extended-release tablets for the acute and maintenance treatment of schizophrenia*. *Clinical Therapeutics*, 2008. **30**(2): p. 231-248.
15. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., *Extended Release OROS Paliperidone in the Treatment of Schizophrenia*. 2006.
16. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., *Extended Release OROS Paliperidone in the Treatment of Schizophrenia*. 2005.
17. WHO. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. 2008 [cited 2008 25.06]; Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
18. Läkemedelsförmånsnämnden, *Yttrande i mål nr 5300-08 (rotel 551) Janssen-Cilag./ Läkemedelsförmånsnämnden i fråga om läkemedlet Invega ska ingå i läkemedelsförmånerna*. 2008. p. 15.

19. Lenert L., S.A., Rapaport M., Rupnow M., Chavez S., Mohr P.E., *Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores*. Schizophrenia Research. **2004**(71): p. 155-165.
20. Siddique R., M.J., Engelhart L., *Impact of atypical antipsychotic drug sedation on quality of life*. American Psychiatric Association, 2005. **2005**.
21. Zhou H., I.D.J.M., Messinger S., *A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost*. Diabetes Care. **2005**(28): p. 2856-2863.
22. Landy J., S.J., Brown M.M., Brown G.C., Sharma S., *Patient, community and clinician perceptions of the quality of life associated with diabetes mellitus*. Medical Science Monitor, 2002. **8**(8): p. CR543-CR548.
23. Sevy S., N.K., Schechter C., Fulop G., *Contingency valuation and preferences of health states associated with side effects of antipsychotic medication in schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 2001. **27**(4): p. 643-652.
24. Canada, P.H.A.o. *Health State preferences - Population Health Impact of Disease in Canada*. [cited; Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/phi-isp/state_preference-eng.php.