

# Refusjonsrapport

Seroquel Depot til behandling av bipolar lidelse

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

26-06-2013

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 behandlingmessige 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 representerer 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](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for Seroquel Depot (Quetiapin XR) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon:

- Behandling av schizofreni, som inkluderer forebygging av tilbakefall hos schizofrene pasienter, som er stabilisert på behandling med Seroquel Depot.

- Behandling av bipolar lidelse:

Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse

Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse

Til forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske eller depressive episoder som har respondert på behandling med quetiapin.

- Tilleggsbehandling av depressive episoder hos pasienter med unipolar depresjon (Major Depressive Disorder, MDD) som har hatt suboptimal respons på antidepressiv monoterapi. Før behandling bør legen vurdere mulig risiko og nytte ved Seroquel Depot.

Denne refusjonssøknaden er avgrenset til vurdering av Seroquel Depot til behandling av bipolar lidelse

### Bakgrunn:

Det søkes om refusjon for Seroquel Depot (quetiapin XR) til behandling av bipolar lidelse. Seroquel Depot er en oral depotformulering av quetiapin, et annengenerasjons antipsykotikum. Seroquel IR (quetiapin IR) formulering har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon for søkt indikasjon. Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling av bipolar lidelse anbefaler Seroquel Depot som førstevalg til behandling av akutte depressive episoder av bipolar lidelse type I. Både Quetiapin IR og Seroquel Depot anbefales som mulig behandlingsalternativ ved akutte mani eller blandet episode enten som monoterapi eller til bruk i kombinasjon med andre legemidler og deretter som vedlikeholdsbehandling.

Klinisk dokumentasjon viser at Seroquel Depot har bedre effekt enn placebo på reduksjon av symptomer og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse. Effekten opprettholdes ved bytte fra quetiapin IR (Instant Release) tabletter, dosert to ganger daglig, til Seroquel Depot, dosert en gang daglig.

Søkeren har presentert resultater fra tre retrospektive studier basert på registerdata som viser at bipolare pasienter som var behandlet med Seroquel Depot har hatt færre sykehusinnleggelses enn pasienter behandlet med Quetiapin IR. Disse studiene var utført

slik at pasienten fungerte som sin egen kontroll, i tillegg til sammenligning av to parallelle kohorter behandlet med henholdsvis Seroquel Depot og Quetiapin IR. Registerstudiene viser konsistent effekt med færre sykehusinnleggelser hos pasienter som står på Seroquel Depot.

Søkeren har utarbeidet to helseøkonomiske analyser med utgangspunkt i en antagelse om at den observerte reduksjonen i sykehusinnleggelser har sammenheng med bedre compliance ved Seroquel Depot grunnet forenklet dosering og dosetitrering samt økt tolerabilitet sammenlignet med Quetiapin IR formuleringen. Legemiddelverket har i sin vurdering lagt hovedvekt på kostnadsanalysen.

Legemiddelverket mener at det kan være en mulig sammenheng mellom antall doseringer per dag, tolerabilitet og økt compliance og redusert risiko for sykehusinnleggelse. Størrelsen på disse mulige sammenhengene er imidlertid usikker fordi det ikke er gjort prospektive komparative studier på tilbakefall- /remisjon for Seroquel Depot vs. quetiapin IR ved bipolar lidelse. Utførte analyser indikerer at selv en mindre reduksjon av sykehusinnleggelser vil oppveie de økte legemiddelkostnadene ved Seroquel depot sammenlignet med Quetiapin IR. Unngåtte sykehusinnleggelser er en viktig behandlingsgevinst både for pasienter og for samfunnet.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Seroquel Depot innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 1.juli 2013 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av bipolar lidelse

Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse

Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse

Til forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske eller depressive episoder som har respondert på behandling med quetiapin.

Refusjonskoder:

| ICPC |  |        | ICD  |  |        |
|------|--|--------|------|--|--------|
| Kode | Tekst  | Vilkår | Kode | Tekst  | Vilkår |
| -73  | Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse |        | -F3  | Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse |        |

Vilkår: Ingen

**SØKNADSLOGG**

Refusjonssøker: AstraZeneca AS

Preparat: Seroquel Depot  
Virkestoff: Quetiapinfumarat

Indikasjon: Til behandling av moderate til alvorlige maniske episoder ved bipolar lidelse. Til behandling av depressive episoder ved bipolar lidelse. Til forebygging av tilbakefall hos pasienter med maniske eller depressive episoder som har respondert på behandling med quetiapin. Tilleggsbehandling av depressive episoder hos pasienter med unipolar depresjon (Major Depressive Disorder, MDD) som har hatt suboptimal respons på antidepressiv monoterapi. Før behandling bør legen vurdere mulig risiko og nytte ved Seroquel Depot.

ATC-nr: N05A H04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 20-12-2012  
Saksbehandling startet: 27-12-2012  
Opphold i saksbehandlingen: 20 dager  
Vedtak fattet: 26-06-2013  
Saksbehandlingstid: 161dager

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>FORORD</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>OPPSUMMERING</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>SØKNADSLOGG</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>1 BAKGRUNN</b> .....   | <b>7</b>  |
| 1.1 BIPOLAR LIDELSE.....  | 7         |
| 1.2 BEHANDLING .....  | 7         |
| 1.2.1 <i>Behandling med Seroquel Depot</i> .....                          | 7         |
| <b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR SEROQUEL DEPOT</b> .....          | <b>8</b>  |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER .....                      | 8         |
| 2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....   | 10        |
| <b>3 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SEROQUEL DEPOT</b> .....              | <b>12</b> |
| 3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....                                | 12        |
| 3.2 KOSTNADER .....   | 13        |
| 3.3 RESULTATER .....  | 13        |
| 3.4 SENSITIVITETSANALYSER .....   | 14        |
| 3.5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KOSTNADSANALYSE ANALYSE ..... | 15        |
| 3.5.1 <i>Sensitivitetsberegninger</i> .....                               | 16        |
| <b>4 DISKUSJON</b> .....  | <b>17</b> |
| 4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDEFORSKRIFTEN .....                   | 17        |
| <b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....                                       | <b>18</b> |
| <b>LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>KONKLUSJON</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>REFERANSER</b> .....   | <b>23</b> |

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Bipolar lidelse

Bipolar lidelse er en kronisk alvorlig psykisk lidelse med høy forekomst av komorbiditet, økt dødelighet og risiko for selvmord. Pasienter har ofte dårlige sosiale relasjoner, nedsatt prestasjon på skolen og i arbeidslivet samt lavere livskvalitet. Det estimeres at om lag 40 000 pasienter har bipolar lidelse i Norge. Sykdommen debuterer i ung alder og som oftest krever livslang behandling. Om lag 25 % av pasientene har kun én sykdomsepisode med god prognose, mens 25 % får et kronisk, livslangt forløp. De resterende 50 % har et forløp som ligger mellom de to ytterpunktene. Hos de fleste pasienter er behandlingen kun symptomatisk og har som langsiktig mål å redusere tilbakefall og forlenge remisjonsperioden. Data fra svenske register viser at den årlige innleggelsesraten er på om lag 16 % hos pasienter med bipolar lidelse.

### 1.2 Behandling

Personer med bipolar lidelse type I vil nesten alltid har behov for langvarig medikamentell behandling. Ved bipolar type II, hvor hovedproblemet er depressive episoder, kan behandlingen være mer tidsavgrenset. Vedlikeholdsterapien starter når pasienten er i et nøytralt stemningsleie og har som mål å hindre, utsette eller minske alvorligheten av nye episoder. I behandlingen brukes en rekke ulike typer legemidler: atypiske antipsykotika, litium, antiepileptika, anidepressiva og andre. Bruken av flere legemidler samtidig er vanlig med polyfarmasirater opptil 60 %.

Nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av bipolar lidelse inneholder oppdaterte anbefalinger for norsk klinisk praksis. (1)

#### 1.2.1 *Behandling med Seroquel Depot*

Farmakokinetisk profil av Seroquel Depot er ulik fra Seroquel IR (Quetiapin IR) både på plasmanivå og reseptornivå i hjernen. (2) Dette kan resultere i ulik tolerabilitet og bivirkningsprofil og bidrar til at Seroquel Depot raskere kan titreres opp til riktig dose. (3)

Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling av bipolar lidelse anbefaler quetiapinformulering i form av Seroquel Depot som førstevalg til behandling av akutte depressive episoder av bipolar lidelse type II og depressive episoder i type I. Retningslinjene differensierer ikke mellom formuleringer Quetiapin IR og Seroquel Depot i sine videre anbefalinger. Quetiapin IR og Seroquel Depot anbefales som mulige behandlingsalternativ ved akutt mani eller blandet episode og i vedlikeholdsbehandling, enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. Valg av formulering (IR vs. XR) gjøres individuelt ut fra pasientens samlede behov og preferanser. (1)

Seroquel Depot gir mindre tretthetssymptomer (day-time sedation) sammenlignet med Quetiapin IR og generelt er forekomst av bivirkninger noe lavere (4, 5) De vanligst

rapporterte bivirkninger (forekomst > 10 %) med Seroquel Depot er: tretthet, søvnløshet og munntørrhet.(3, 6)

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR SEROQUEL DEPOT

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det er ikke utført randomiserte kontrollerte studier som sammenligner effekt av Quetiapin IR med Seroquel Depot hos pasienter med bipolar lidelse. All effektdokumentasjon bygger på placebokontrollerte studier. Effektdokumentasjon for forebygging av tilbakefall av depressive episoder bygger på studier utført med Seroquel IR. Klinisk dokumentasjon viser at Seroquel Depot har bedre effekt enn placebo på reduksjon av symptomer og forebygging av tilbakefall ved bipolar lidelse. Effekten opprettholdes ved bytte fra quetiapin IR (Instant Release) tabletter, dosert to ganger daglig, til Seroquel Depot, dosert en gang daglig.

Tre registerstudier med bipolare pasienter står sentralt i søkers beregninger av kostnadseffektivitet av Seroquel Depot sammenlignet med Quetiapin IR. To av disse studiene er utført slik at pasienten fungerer som sin egen kontroll, mens den tredje studien er en sammenligning av to parallelle kohorter behandlet med henholdsvis Seroquel Depot og Quetiapin IR. Studiene viste at bipolare pasienter som var behandlet med Seroquel depot hadde færre sykehusinnleggelseser enn pasienter behandlet med Quetiapin IR. Nærmere detaljer fra studiene er i tabellen under.

*Tabell: Oversikt over registerstudier med sykehusinnleggelseser som utfallsmål.*

|         | Studie 1: IBIS (Italia)<br>Degli Esposti 2012 (7-9)  | Studie 2<br>Hassan et al.(USA) (10)   | Studie 3: Health Core Integrated Research Database (USA)<br>Locklear 2012 (11)  |
|---------|--|---|---|
| Design  | Retrospektiv, multisenter kohort registerstudie, Subgruppe analyse av bipolare pasienter før og etter bytte fra Quetiapin IR til Seroquel XR "within patient comparison"<br>Min. 6 mnd pre-index periode og 6 mnd. post-index bruk<br>Kontrollgruppen fortsatte med Quetiapin IR | Retrospektiv kohort registerstudie analyse av bipolare pasienter før og etter bytte fra Quetiapin IR til Seroquel XR<br>«within patient comparison» | Retrospektiv kohortstudie/registerstudie<br>Min. 12 mnd. pre-index periode etterfulgt av 12 mnd. periode etter oppstart av Quetiapin IR eller XR                    |
| Hensikt | Beskrive bruk av legemidler hos pasienter diagnostisert med BD og schizofreni. Adherence hos pasienter som bytter fra Quetiapin IR til XR (subgruppe)<br>Sammenligne kostnader og bruk av heletjenester hos  | Sammenligne rate for sykehusinnleggelseser og bruke av heletjenester 6 mnd. før og etter bytte fra Quetiapin IR til Seroquel Depot.                 | Sammenligne behandlingsmønstre, compliance, bruk av heletjenester og kostnader hos pasienter behandlet med Quetiapin IR vs. Seroquel Depot i vanlig klinisk praksis |



|                   |  |   |   |
|-------------------|--|---|---|
|                   | pasienter som bytter fra Quetiapin IR til XR   |   |   |
| Pasientpopulasjon | Totalt i studien: N = 6817<br>(Bipolare pas. N = 2720;<br>Schizofreni N= 4097)<br><u>Subbgruppe (switch)</u><br>N= 213<br>86 – Schizofreni<br>127- Bipolar lidelse   | Bipolare pasienter<br>N = 190<br>Alder 18-65 år   | N = 2398 Quetiapin IR<br>N = 651 Seroquel Depot<br>Bipolare pasienter<br>Alder: 18-64 år  |
| Intervensjon      | Seroquel Depot eller Quetiapin IR<br>Subgruppe: N = 127<br>Bytte til Seroquel Depot  | Bytte til Seroquel Depot (switch)   | Seroquel Depot eller Quetiapin IR   |
| Komparator        | Quetiapin IR   | Quetiapin IR  | Seroquel IR /Quetiapin IR   |
| Utfallsmål        | Legemiddelbruk i observasjonsperioden<br><br>Sykehusinnleggelses og bruk av helsetjenester før og etter switch<br>Behandlingskostnader<br>Adherence  | Innleggelsesrate og kostnader for bruk av sykehushelsetjenester pre-index og etter oppstart med quetiapin XR:<br>Endringer i andel pasienter innlagt på sykehus<br>Endringer i sykehuskostnader   | <i>Forbruk av helsetjenester pre-index og etter oppstart med quetiapin IR/XR:</i><br>Sykehusinnleggelses, akuttbehandling, legebesøk, andre.<br><i>Kostnader:</i> sykehusinnleggelse, akuttbehandling, legebesøk, andre helsetjenester, legemiddelkostnader<br><i>Legemiddelbruk:</i> mest brukt dosering, antall forskrivninger, antall legemidler, tid til titrering.<br><i>Compliance:</i> MPR, diskontinuering, MPR < 80                              |
| Oppfølgingstid    | 6 måneder med Quetiapin IR før switch til Seroquel Depot i nye 6 måneder   | 6 måneder pre-index med Quetiapin IR før switch til Seroquel Depot i nye 6 måneder  | 12 måneder pre-index og 12 mnd. etter initiering a Quetiapin IR/XR  |
| Resultat          | <i>Bipolar lidelse</i><br>Legemiddelbruk:<br>67 % brukte antipsykotika som monoterapi: 38 % olanzapin, 20%, risperidon 10%<br>Utstrakt bruk av antidepressiva og stemningsstabiliserende legemidler<br>Behandlingskostnader:<br>23 % reduksjon i mean sykdomsrelaterte behandlingskostnader etter overgang til Seroquel Depot<br>Mindre bruk av hjemmetjenester, poliklinikk<br>Reduksjon i antall innleggelses<br>Fra 0,65 per pasient til 0,34 per pasient<br>Adherence: | Quetiapin XR vs. IR<br>Færre innleggelses i sykehus etter switch<br>25,8 % vs. 14,7 %<br><br>Reduksjon av hospitaliseringskostnader fra pre-index og 6 mnd. etter switch ( <i>all-cause hospitalization and mental health related hospitalization</i> )<br><br><b>RR for sykehusinnleggelse</b><br>RR= 0,405 (95 % KI: 0,239-0,685) | Quetiapin XR vs. IR<br>Færre innleggelses i sykehus i gruppen behandlet mned Quatiapin XR (12,1 % vs. 18,3 %), Ri antall akutt behandling, og legebesøk. Lavere totale kostnader for behandling, høyere compliance rate og bedre kontinuitet av behandlingen i Seroquel Depot gruppen.<br>Gjennomsnittlig daglig dose: Quetiapin XR:225 mg/dag Quetiapin IR: 175 mg/dag<br><br>Raskere titrering til 300-800mg/dag i Quetiapin XR 15,6 dag vs. 30,8 dager |

|               |  |  |  |
|---------------|--|--|--|
|               | <p>Bedre adherence med Seroquel Depot vs. Quetiapin IR: 41,5 % vs. 66,7 %<br/>Ingen endring i kontrollgruppen med Quetiapin IR</p> <p><b>RR for sykehusinnleggelse</b><br/>RR= 0,481 (95 % KI: 0,323 - 0,731-)</p>   |  | <p><b>RR for sykehusinnleggelse</b><br/>RR= 0,664 (95 % KI: 0,531-0,831)</p> |
| SLV kommentar | <p>Studiene indikerer at Seroquel XR og Quetiapin IR brukes ulikt i klinisk praksis:<br/>Høyere doser med Seroquel Depot enn Quetiapin IR<br/>Flere pasienter behandlet med Seroquel Depot som monoterapi<br/>Færre pasienter endret sin medisinerings etter oppstart med Seroquel Depot vs. Quetiapin IR<br/>Færre pasienter avbrøt behandlingen på Seroquel Depot vs. Quetiapin IR</p> <p>Registerstudier kan vanligvis ikke brukes til å bekrefte en kausal sammenheng, men kan generere en hypotese om at det finnes en sammenheng. I dette tilfelle er sannsynligvis årsaksforhold sammensatt av flere faktorer som spiller inn, men samtlige studier har identifisert behandling med Seroquel Depot som en viktig felles variabel for observert nedgang i sykehusinnleggelser.</p> |  |  |

Som forklaring på redusert relativ risiko for sykehusinnleggelse ved behandling med Seroquel Depot i forhold til Quetiapin IR bruker søkeren følgende hypoteser:

1. Dosering 1 gang daglig med Seroquel Depot, sammenlignet med 2 ganger daglig med Quetiapin IR kan bidra til økt compliance og bedre legemiddelbehandling, og dermed redusere risiko for tilbakefall.
2. Seroquel Depot har en annen tolerabilitetsprofil enn Quetiapin IR fordi frigjøringen av virkestoff skjer gradvis over tid og dette resulterer i bedre bivirkningsprofil, blant annet mindre uønsket sedasjon på dagtid. Bedre bivirkningsprofil kan potensielt øke motivasjon for å fortsette behandlingen.
3. Seroquel Depot kan raskere opptitreres til terapeutisk dose enn Quetiapin IR. Dette kan bidra til raskere innsettende effekt og korte ned sykehusopphold fordi pasientene blir stabilisert på kortere tid sammenlignet med Quetiapin IR

## 2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket er enig i at redusert antall doseringer, bedre bivirkningsprofil og tolerabilitet kan bidra til økt compliance som i sin tur vil medføre bedre medisinerings av pasientene over tid og dermed øke sykdomskontroll. Data fra registerstudier viser at færre pasienter har sluttet med Seroquel Depot i oppfølgingsperioden sammenlignet med Quetiapin IR.

Retrospektive registerstudier er allikevel kun hypotese genererende og kan ikke bekrefte at det finnes en sikker årsakssammenheng. Dette fordi analyser basert på data fra retrospektiv database har flere begrensninger. Datasettene har bestått av en rekke administrative data, og kun få kliniske data. Kliniske opplysninger om sykdommens alvorlighet, varighet, forløp i observasjonsperioden, komorbiditet, tilleggsbehandling, bruk av annen ikke medikamentell terapi, pasientens preferanser og livskvalitet var ikke inkludert som variabler. Følgelig ble ikke potensielle endringer i disse variablene over tid registrert. Mangelfulle opplysninger betyr at analyseresultater ikke kan kontrolleres for en rekke mulige prognostiske faktorer som kan ha betydning for resultatet.

Det er også alltid usikkert i hvilken grad resultater basert på internasjonale registerdata er overførbare til norsk pasientpopulasjon. Dette kan skyldes ulik organisering av helsetjenester slik at for eksempel terskelen for sykehusinnleggelse kan være forskjellig i ulike land.

Selv om vi ideelt sett ønsker oss randomiserte kontrollerte studier med direkte sammenligning så er registerstudier, til tross for sine begrensninger, det beste vi har for å reflektere vanlig klinisk praksis i denne saken.

Alle tre studier viser at pasienter som ble behandlet med Seroquel Depot har hatt færre sykehus innleggelser pga. psykisk lidelse, og at de hadde generelt mindre forbruk av helsetjenester sammenlignet med pasienter behandlet med Quetiapin IR. Behandlingskostnader per pasient var lavere i gruppen behandlet med Seroquel Depot. Konsistens i resultatene styrker antagelsen om mulig årsakssammenheng. Det synes plausibelt at raskere opptitrering, bedre bivirkningsprofil og enklere dosering kan øke compliance og at dette resulterer i bedre medisinerings og redusert behov for sykehusinnleggelser og andre helsetjenester.

*Legemiddelverket vurderer at de to faglige kriteriene om hhv. alvorlighet og langvarighet er oppfylt for refusjonssøknaden.*

*Sykdommen bipolar lidelse oppfyller Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet. For å forebygge tilbakevendende episoder med mani eller depresjon med funksjonstap kan det være aktuelt med livslang vedlikeholdsbehandling. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet er dermed oppfylt.*

*Det er ikke utført effektstudier med direkte sammenligning av Quetiapin IR og Seroquel Depot. Den kliniske effekten av quetiapin IR formulering i relevant pasientgruppe er godt dokumentert fra tidligere. Det er også vist at overgang fra Quetiapin IR til XR formulering er trygg og at effekten på remisjon og tilbakefall av symptomer er opprettholdt. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht dokumentert effekt i relevant populasjon anses for oppfylt.*

### 3 LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV SEROQUEL DEPOT

#### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

Refusjonssøker har levert to legemiddeløkonomiske analyser. Komparator i begge analysene er quetiapin IR.

Hovedanalysen er en kostnadsminimeringsanalyse hvor modellen beregner kostnader per pasient per år behandlet med enten Seroquel Depot eller Quetiapin IR. Data for ressursbruk i modellen er hentet fra en "cost-of-illness"-studie fra Sverige med over 18000 pasienter med bipolar lidelse. (12, 13) Disse data ble kombinert med norske enhetskostnader for psykiatrisk behandling. Sannsynlighetene for sykehusinnleggelse er beregnet fra registerstudier, med IBIS studien som base-case, men det er mulig å kjøre modellen med data fra alle tre studier. Kostnader for legemidler er doseavhengige og det er mulig å velge ulike doseringer per døgn i modellen.

I tillegg har søker utført en støtteanalyse med livskvalitetsvekter for de tilfellene hvor Seroquel Depot ikke utgjør et kostnadsbesparende behandlingsalternativ. Livskvalitetsdata er hentet fra en amerikansk studie Revicky et al. 2005 basert på utility data fra 96 pasienter med bipolar lidelse behandlet utenfor sykehus. (14) Forskjell i helseeffekt mellom Seroquel Depot og quetiapin IR er tilskrevet forskjell i sykehusinnleggelser på bakgrunn av økt tolerabilitet og etterlevelse av behandlingene. Legemiddelverket har ikke vurdert disse data inngående. Dette fordi Legemiddelverkets konklusjon, basert på en totalvurdering, ikke var avhengig av disse tilleggsberegninger.

Dosering en gang daglig med Seroquel Depot antas å forbedre etterlevelsen sammenlignet med dosering to ganger daglig med quetiapin IR. Økt etterlevelse antas videre å redusere risiko for tilbakefall med påfølgende sykehusinnleggelse.

Modellen gjør det mulig å følge tre ulike datasett

1. IBIS studien (7)
2. Hassan et al. 2010 studien (10)
3. HealthCore studien (11)

Data fra disse studiene danner grunnlag for beregning av relativ risiko for sykehusinnleggelse mellom Seroquel Depot og Quetiapin IR. For kort beskrivelse av studiene henviser vi til kap. 2

Tidshorisont i analysene er på 1 år.

Det er mulig å velge tre ulike perspektiver:

- Samfunnsperspektiv (helsetjenestens kostnader og indirekte kostnader) –
- Helsetjenesteperspektiv (inpatient + outpatient kostnader)
- Sykehusperspektiv (inpatient kostnader)

Base-case analysen er utført med helsetjeneste perspektiv.

### 3.2 Kostnader

Legemiddelkostnader i søkers analyse er basert på pakningene med priser målt i AUP eks mva. hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase per 1. februar 2013.

Tabellen under viser prisforskjeller for ulike styrker med Seroquel Depot og Quetiapin IR tabletter. Tabellen er utarbeidet av søkeren.(AUP uten MVA)

#### Drug costs (NOK)

| Product        | Dose   | Cost per pack (100 tablets) | Cost per pill | Yearly treatment cost | Comment                             |
|----------------|--------|-----------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Seroquel Depot | 150 mg | 1075.28                     | 10.75         | 3924.8                | Based on list price                 |
| Seroquel Depot | 200 mg | 1075.28                     | 10.75         | 3924.8                | Based on list price                 |
| Seroquel Depot | 300 mg | 1179.20                     | 11.79         | 4304.1                | Based on list price                 |
| Seroquel Depot | 400 mg | 1645.20                     | 16.45         | 6005.0                | Based on list price                 |
| Seroquel Depot | 600 mg | n.a.                        | n.a.          | 8608.2                | Calculated as 2 times cost of 300mg |
| Quetiapine IR  | 100 mg | n.a.                        | n.a.          | 1281.9                | Based on stepped price for generics |
| Quetiapine IR  | 150 mg | n.a.                        | n.a.          | 2421.8                | Based on stepped price for generics |
| Quetiapine IR  | 200 mg | n.a.                        | n.a.          | 1975.1                | Based on stepped price for generics |
| Quetiapine IR  | 300 mg | n.a.                        | n.a.          | 2738.4                | Based on stepped price for generics |
| Quetiapine IR  | 400 mg | n.a.                        | n.a.          | 3950.2                | Based on stepped price for generics |
| Quetiapine IR  | 600 mg | n.a.                        | n.a.          | 5476.8                | Calculated as 2 times cost of 300mg |

Antatt ressursbruk er basert på den svenske cost-of illness studien (13). Årlig innleggelsesrate i denne studien var på 16 %. Sykehusinnleggelser som danner grunnlag for beregning av relativ risikoreduksjon bygger på de tre registerstudiene med IBIS studien som base-case for analysen (7). Effektstørrelse på risikoreduksjon for sykehusinnleggelse fra tre ulike kohorter viser konsistent positiv resultat på risikoreduksjon med RR= 0,481 til 0,664.

Enhetskostnader for bruk av helsetjenester er basert på norske data hentet fra Normaltariffen, Innsatsstyrt Finansiering 2012 og Statistikk fra SBU.

### 3.3 Resultater

I søkers base case scenario representerer Seroquel Depot et kostnadsbesparende behandlingsalternativ til Quetiapin IR på 24 238 NOK årlig.

Dette er basert på data for sykehusinnleggelser fra IBIS studien som viser redusert antall sykehusinnleggelser ved bruk av Seroquel Depot sammenlignet med Quetiapin IR. Søker har gjort kostnadsanalyser med resultater fra hver av de tre ulike registerstudiene som vist i tabellen under.

| Cost outcomes with the base case scenario per clinical study (NOK) |                |        |            |       |             |        |                              |
|--|----------------|--------|------------|-------|-------------|--------|------------------------------|
|  | Non-drug costs |        | Drug costs |       | Total costs |        | Cost difference (XR-IR)      |
|  | XR             | IR     | XR         | IR    | XR          | IR     |                              |
| IBIS   | 35 834         | 61 638 | 4 304      | 2 738 | 40 138      | 64 376 | - 24 238<br>(XR cost saving) |
| Hassan et al.  | 32 016         | 61 638 | 4 304      | 2 738 | 36 320      | 64 376 | - 28 056<br>(XR cost saving) |
| HealthCore   | 44 936         | 61 638 | 4 304      | 2 738 | 49 240      | 64 376 | - 15 136<br>(XR cost saving) |

Sources: IBIS is degli Esposti et al. (2012); Hassan et al. (2010); and HealthCore is Locklear et al. (2012).

### 3.4 Sensitivitetsanalyser

Tabellen under viser søkers resultater med utgangspunkt i populasjonen fra IBIS studien som søker antar er den som er mest representativ for norsk klinisk.

| Sensitivity scenario outcomes (all costs in NOK) |  |             |         |                         |
|--|--|-------------|---------|-------------------------|
| Study  | Scenario   | Total costs |         | Cost difference (XR-IR) |
|  |  | XR          | IR      |                         |
| IBIS   | 200 mg   | 39 759      | 63 613  | - 23 854                |
|  | 400 mg   | 41 839      | 65 588  | - 23 749                |
|  | 600 mg   | 44 442      | 67 114  | - 22 672                |
|  | RR hospitalization =0.717<br>(upper 95% CI bound)          | 51 851      | 64 376  | - 12 525                |
|  | 300 mg for IR, 400 mg for XR                               | 41 839      | 64 376  | - 22 537                |
|  | Inpatient costs only + 400 mg                              | 28 253      | 50 158  | - 21 905                |
|  | All costs (incl. indirect)                                 | 245 845     | 276 320 | - 30 475                |
|  | BP type I only; 300 mg;<br>inpatient and outpatient costs  | 29 870      | 40 727  | - 10 857                |
|  | BP type II only; 300 mg;<br>inpatient and outpatient costs | 37 103      | 51 938  | - 14 835                |

Tilsvarende resultater er vist av søkeren for analyser utført med data fra de to andre registerstudiene (10, 11).

I tillegg har søker gjort sensitivitetsanalyser for dosering, kostnader og type diagnose. Resultatene av alle disse enveis sensitivitetsanalysene viser at Seroquel Depot er kostnadsbesparende sammenlignet med Quetiapin IR.

### 3.5 Legemiddelverkets vurdering av innsendt kostnadsanalyse analyse

#### Komparator

Det er ikke åpenbart at quetiapin IR formulering alene er adekvat komparator for Seroquel depot. Søker selv anfører i søknaden at Seroquel Depot og Quetiapin IR har ulike egenskaper og at depot formuleringen bør ses som et supplement heller enn en erstatning for IR-formuleringen. Det er en rekke andre legemidler som kan brukes i behandling av bipolare lidelser. Valg av Quetiapin IR som komparator er begrunnet med en forventning om at Seroquel Depot hovedsakelig vil fortrenge Quetiapin IR i behandlingen av bipolare lidelser.

#### Kostnadsdata

Legemiddelkostnader utgjør kun en liten andel av de totale kostnader for bipolare lidelser sett både i samfunnsperspektiv og helsetjenesteperspektiv. Det er kostnader forbundet med sykehusinnleggelse og tapte inntekter (arbeidsledighet, tapt arbeidskapasitet) som utgjør størst andel av kostnadene ved bipolar depresjon.

Legemiddelkostnaden per år er 1566 NOK (AUP uten moms) høyere for Seroquel Depot 300 mg enn for Quetiapin IR 300 mg. Denne differansen vil være avhengig av dosering, og ved høyere doser av Seroquel Depot vs. Quetiapin IR vil kostnadsforskjellen øke.

Individualisert dosering i behandlingen av bipolar lidelse og til dels stor variasjon i dosering hos den samme pasienten over tid gjør det vanskelig å beregne reelle kostnadsforskjeller mellom de to formuleringene av quetiapin. Tilbakemeldinger fra norske klinikere tyder på at vedlikeholdsdosen ligger på om lag 300 mg per dag og er ganske lik uavhengig av formuleringen. Det kan synes som om at Seroquel depot oftere brukes ved behov for høy dosering pga. bedre toleranse og mulighet for raskere titrering. Pasienter som står på Seroquel Depot kan også bruke Quetiapin IR i tillegg ved behov.

Søkeren har brukt årlige gjennomsnittlige kostnader for innlagte og ikke-innlagte pasienter fra den svenske kostnadsstudien av Ekman et. al. (12)

#### Kostnadsanalysen vs. cost-utility analyse

Søkeren argumenterer for at kostnadsanalysen gir et mer realistisk bilde av behandlingen av bipolare lidelser i norsk setting enn den utførte cost-utility analysen. Dette fordi data fra

Ekman studien er på pasientnivå. Pasientutvalget er stort og representativt og overførbarheten fra det svenske systemet for psykiatrisk omsorg til det norske antas å være god. Relativ risiko for sykehusinnleggelse er hentet fra registerstudier med IBIS studien som base-case. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen og har lagt størst vekt på denne analysen.

Den viktigste variabelen for resultater av analysene er relativ risikoreduksjon for sykehusinnleggelse ved bruk av Seroquel Depot vs. Quetiapin IR. Som dokumentasjon for dette har søkeren levert data fra tre registerstudier utført i Italia og USA som viser lavere antall sykehusinnleggelse ved bruk av Seroquel Depot sammenlignet med Quetiapin IR. Registerdata fra tre ulike kohorter viser konsistent positiv resultat på risikoreduksjon for sykehusinnleggelse (RR= 0,481 til 0,664).

Studiene er utført retrospektivt og har dermed metodologiske svakheter knyttet til studiedesign fordi det kan være flere variabler enn de målte som kan ha påvirket resultatet.

Refusjonssøker henviser til flere kliniske fortrinn ved Seroquel Depot (enklere dosering, bedre tolerabilitet og raskere titrering) sammenlignet med Quetiapin IR som forklaring på observert redusert relativ risiko for sykehusinnleggelse i disse registerstudiene.

Disse tre faktorene synes plausible som forklaring på bedre sykdomskontroll. Dessverre mangler vi gode prospektive studier som kan bevise en kausal årsakssammenheng for å styrke denne påstanden. Effektstørrelse på risikoreduksjon for sykehusinnleggelse som bruken av Seroquel Depot bidrar til synes derfor usikker. Det kan potensielt være andre variable som også bidrar til denne effekten.

Legemiddelverket har bedt refusjonssøker om utfyllende informasjon om studiepopulasjonen for å ha bedre grunnlag til å vurdere flere variable med tanke på mulig årsakssammenheng. Siden ingen av disse studiene foreløpig er publiserte, er informasjonstilgang begrenset.

### *3.5.1 Sensitivitetsberegninger*

Sensitivitetsanalyser utført av søker indikerer at kun svært få sykehusinnleggelse skal til for at Seroquel Depot vil være kostnadsbesparende sammenlignet med Quetiapin IR. Da er det ikke tatt hensyn til eventuelle livskvalitetsforbedringer ved Seroquel Depot som følge av enklere dosering og økt tolerabilitet.



Disse analysene viser at Seroquel Depot 300 mg er kostnadsbesparende sammenlignet med Quetiapin IR 300 mg selv med en relativ risiko for hospitalisering på opp til 0,96. Dette resultatet er ikke overraskende med tanke på at legemiddelkostnaden kun utgjør en mindre del av behandlingskostnaden for disse pasientene. En relativ risikoreduksjon i antall sykehusinnleggelser på 0,96 vil medføre kun et mindre antall reelle innleggelser, litt avhengig av pasientmassen.

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

I søkers helseøkonomiske analyser er det åpenbart at den viktigste variabelen for resultater av disse analysene er relativ risikoreduksjon for sykehusinnleggelser ved bruk av Seroquel Depot vs. Quetiapin IR. Registerdata fra tre kohortstudier viste en betydelig reduksjon av relativ risiko for sykehusinnleggelse  $RR= 0,481-0,664$ . Dette kan potensielt gi store besparelser for helsetjenesten og betydelig helsegevinst for pasienter og for samfunnet.

Resultater fra kohortstudier basert på registerdata er det beste vi har per i dag. Det ville likevel vært ønskelig med randomiserte kontrollerte studier hvor enten pasienten er sin egen kontroll eller studier utført med to parallelle behandlingsarmer for å bevise effektforskjell i sykehusinnleggelser mellom Quetiapin IR og Seroquel Depot. Slike studier med direkte sammenligning finnes ikke og det er lite sannsynlig at de vil komme i fremtiden. Det er imidlertid flere elementer som styrker vår tiltro til resultater:

- observert nedgang i sykehusinnleggelser har skjedd i tid samtidig med at pasientene har byttet fra Quetiapin IR til Seroquel Depot i begge studier utført på bakgrunn av observasjonsperiode før og etter switch (within patient comparison).

- konsistens i resultatene: samtlige tre studier viser nedgang i sykehusinnleggelser og mindre bruk av helsetjenester. Den tredje studien Health Core har i tillegg analysert data fra to store parallelle kohorter som fikk enten Quetiapin IR eller Seroquel Depot. Også her viste resultater lavere antall sykehusinnleggelser i gruppen behandlet med Seroquel Depot. Observasjonstiden i denne studien var 12 måneder og data fra over 2000 pasienter med bipolar lidelse var inkludert.

Selv om vi ikke kan utelukke at andre variable også kan ha påvirket resultatet, så er det plausibelt å tro at bruken av Seroquel Depot har bidratt til reduksjon i sykehusinnleggelser.

Vedlagte kostnadsanalyse er relativt enkel, men datagrunnlaget bygger på en ny svensk cost-of illness studie med sannsynligvis god overføringsverdi til norske forhold.

Sannsynligheter for sykehusinnleggelse (RR) er hentet fra tre ulike registerdata med pasienter fra klinisk praksis. Fordeler og ulemper ved dette er diskutert over.

Prisen på Seroquel Depot er høyere enn prisen for Quetiapin IR. Dette medfører at legemiddelkostnader for behandling med quetiapin vil bli høyere. Reduksjon i risiko for sykehusinnleggelse medfører imidlertid at til tross for høyere legemiddelpris er behandlingen med Seroquel Depot kostnadsbesparende både i et helsetjeneste perspektiv og i et samfunnsperspektiv.

Med bakgrunn i dette finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Seroquel Depot utgjør et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med Quetiapin IR pga. unngåtte sykehusinnleggelser.

## **5 BUDSJETTKONSEKVENSER**

Søker har levert en budsjettkonsekvens utredning for en situasjon hvor Seroquel Depot innvilges refusjon. Under er tabeller som viser legemiddelkostnader per 1. februar 2013 for relevante alternative antipsykotika som brukes i behandlingen av bipolar lidelse og markedsandeler av disse. I tillegg finnes søkers estimer for fremtidig markedsutvikling med markedsandeler for Seroquel Depot og alternative legemidler inkludert Quetiapin IR, med to ulike scenario. Den ene er under forutsetning at Seroquel depot får forhåndsgodkjent refusjon og den andre er uten refusjon. Se tabeller under.

**Legemiddelkostnader**

| Virkestoff           | Aripiprazol |                   | Risperidon | Olanzapin | Quetiapine  |                 |                 |
|----------------------|-------------|-------------------|------------|-----------|-------------|-----------------|-----------------|
| Legemiddel           | Abilify     | Trinnpris Abilify | Risperidon | Zyprexa   | Seroquel IR | Seroquel depot* | Trinnpris depot |
| Dagskostnad AUP      | 38,00       | 13,30             | 9,36       | 8,23      | 9,38        | 14,74           | 5,16            |
| Ant behandlingsdager | 365,00      | 365,00            | 365,00     | 365,00    | 365,00      | 365,00          | 365,00          |
| Årlig kostnad        | 13 870,00   | 4854,5            | 3 416,40   | 3 003,95  | 3 423,70    | 5 380,10        | 1 883,04        |

\*Ny priser Seroquel depot gjeldende f.o.m 1.februar 2013

| Markedsandeler<br>(volum, pasienter) | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | 2017   |
|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Abilify/Aripiprazol                  | 7,7 %  | 7,0 %  | 6,5 %  | 6,0 %  | 6,0 %  | 6,0 %  |
| Risperidon                           | 15,4 % | 15,0 % | 14,5 % | 14,0 % | 13,5 % | 13,5 % |
| Olanzapine                           | 31,0 % | 30,5 % | 30,0 % | 29,5 % | 29,5 % | 29,5 % |
| Quetiapine                           | 38,0 % | 37,5 % | 37,0 % | 36,5 % | 35,0 % | 33,0 % |
| Seroquel depot                       | 2,2 %  | 4,0 %  | 6,0 %  | 8,0 %  | 10,0 % | 12,0 % |
| Resterende*                          | 5,8 %  | 5,8 %  | 5,8 %  | 5,8 %  | 5,8 %  | 5,8 %  |
|                                      | 100 %  | 100 %  | 100 %  | 100 %  | 100 %  | 100 %  |

| Antall BP pasienter  | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | 2017   |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                      | 40 000 | 40 000 | 40 000 | 40 000 | 40 000 | 40 000 |
| Abilify/Aripiprazole | 3 081  | 2 800  | 2 600  | 2 400  | 2 400  | 2 400  |
| Risperidon           | 6 147  | 6 000  | 5 800  | 5 600  | 5 400  | 5 400  |
| Olanzapine           | 12 386 | 12 200 | 12 000 | 11 800 | 11 800 | 11 800 |
| Quetiapine           | 15 182 | 15 000 | 14 800 | 14 600 | 14 000 | 13 200 |
| Seroquel depot       | 868    | 1 600  | 2 400  | 3 200  | 4 000  | 4 800  |
| Resterende*          | 2 335  | 2 335  | 2 335  | 2 335  | 2 335  | 2 335  |

| Kostnader MNOK       | 2012           | 2013           | 2014           | 2015           | 2016           | 2017           |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Abilify/Aripiprazole | 42 735         | 38 836         | 36 062         | 33 288         | 11 651         | 11 651         |
| Risperidon           | 21 001         | 20 498         | 19 815         | 19 132         | 18 449         | 18 449         |
| Olanzapine           | 37 208         | 36 648         | 36 047         | 35 447         | 35 447         | 35 447         |
| Quetiapine           | 51 979         | 51 356         | 50 671         | 49 986         | 47 932         | 45 193         |
| Seroquel depot       | 4 671          | 8 608          | 12 912         | 17 216         | 21 520         | 9 039          |
| Resterende           |                |                |                |                |                |                |
| <b>Sum</b>           | <b>157 594</b> | <b>155 946</b> | <b>155 508</b> | <b>155 069</b> | <b>134 998</b> | <b>119 777</b> |

\* Resterende antipsykotika: Sertindole, Clozapine, Arisulpride, Ziprasidone

| <b>Legemiddelkostnader MNOK</b> | <b>2012</b> | <b>2013</b>   | <b>2014</b>   | <b>2015</b>   | <b>2016</b>  | <b>2017</b>   |
|---------------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| Kostnader med refusjon          | 157 594     | 155 946       | 155 508       | 155 069       | 134 998      | 119 777       |
| Kostnader uten refusjon         | 157 594     | 157 594       | 157 594       | 157 594       | 129 816      | 126 780       |
| Budsjetteffekt                  | 0           | -1 647        | -2 086        | -2 525        | 5 182        | -7 003        |
| Justert for egenandeler         |             | <b>-1 483</b> | <b>-1 877</b> | <b>-2 272</b> | <b>4 664</b> | <b>-6 302</b> |

Estimatet viser at en innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Seroquel Depot vil være kostnadsbesparende for folketrygdens legemiddelbudsjett i år 5 etter eventuell innvilgelse av refusjon. Dette er hovedsakelig på grunn av tre faktorer:

- Patentet på Seroquel Depot utløper i første halvdel av 2017 og det forventes kontinuerlig prisfall frem mot dette, og et betraktelig prisfall i det generisk konkurranse oppstår. Dette er bekreftet av søker. Søker informerer om at de har allerede tapt tvist om patentutløp i to europeiske land, Tyskland og England, hvor det således finnes generisk konkurranse i dag.
- Det er forventet at en eventuell innvilgelse av refusjon for Seroquel Depot også vil fortrenge andre preparater på markedet enn komparator (Quetiapin IR). Et av disse har en høyere pris enn Seroquel Depot, slik at fortrenkning av dette vil være kostnadsbesparende for folketrygden
- Det foregår i dag en betydelig forskrivning av Seroquel Depot på individuell refusjon. Dette trekkes ifra i utredningen av budsjettkonsekvensene av folketrygdens legemiddelbudsjett.

#### **LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER**

Oppdaterte budsjettkonsekvenser fra søker viser samsvar mellom valg av Quetiapin IR som komparator i den helseøkonomiske analysen og antagelser om budsjettkonsekvenser som resultat av fortrenkning av markedsandeler for konkurrerende legemidler. Prediksjon av budsjettkonsekvensene er alltid forbundet med en viss usikkerhet, og forventet generisk konkurranse på flere av de atypiske antipsykotika øker ytterligere usikkerheten i antagelser om i hvilken grad Seroquel Depot vil fortrenge bruk av andre atypiske antidepressive dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges. Legemiddelverket finner det

sannsynlig at størst fortrenging vil skje på bekostning av markedsandeler av Quetiapin IR formuleringen og med kun mindre fortrenging av de andre atypiske antipsykotika.

Budsjettkonsekvensene av å gi generell refusjon for Seroquel Depot påvirkes av prisutviklingen på Seroquel depot i forhold til de legemidler som antas å bli fortrent.

I søkers budsjettanalyse er derfor tidspunktet for patentutløp og inntreden av generisk konkurranse med trinnpris helt avgjørende for budsjettkonsekvenser i år 5.

Uten betydelig prisfall som følge av trinnpris i år 2017 er det sannsynlighet for at budsjettkonsekvens innebærer en økning som overskrider bagatellgrensen på 5 millioner. Da første trinnpriskutt kun er på 30 % er Legemiddelverket usikker på om effekten på prisreduksjon for Seroquel Depot vil være i den størrelsesordenen søker oppgir. Legemiddelverket har derfor bedt søkeren om dokumentasjon som kan styrke påstanden om forventet tidspunkt for generisk konkurranse. Søker har bekreftet skriftlig tidspunktet for patentutløp og i antydning jevn prisfall for Seroquel Depot frem mot 2017. I tillegg synes budsjettvirkningene for 2016 som sannsynlige, og disse er med på å gi et bilde av den totale budsjettvirkningen i et stabilisert marked. Legemiddelverket finner med bakgrunn i dette at betydelig prisfall på Seroquel Depot kan forventes innen utgangen av 2017.

Legemiddelverket finner at det er sannsynlighetsovervekt for at budsjettkonsekvensene for folketrygden av å innvilge forhåndsgodkjentrefusjon for Seroquel Depot vil være under 5 millioner NOK i år 2017.

## KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling av bipolar lidelse med Seroquel Depot oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Dokumentert reduksjon i relativ risiko for sykehusinnleggelse ved behandling av bipolar lidelse med Seroquel Depot sammenlignet med Quetiapin IR medfører at behandlingen med Seroquel Depot vurderes som kostnadsbesparende i et helsetjeneste perspektiv og i et samfunnsperspektiv. Dette til tross for at prisen for tilsvarende dose av quetiapin per dag er høyere ved bruk av Seroquel Depot.

Dette dokumentet er signert og godkjent elektronisk 26.06.2013.

Statens legemiddelverk, 26-06-2013

Pilar Martin Vivaldi  
Fung.seksjonssjef

Erik Sagdahl

Krystyna Hviding

Saksbehandlere

**REFERANSER**

1. Helsedisrektoratet. Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lindingar. 2012.
2. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2009;33(2):199-204. Epub 2008/10/25.
3. (SPC) P. Seroquel Depot. Sist oppdatet 23.04.12. Statens legemiddelverk.
4. Datto C, Berggren L, Patel JB, Eriksson H. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clinical therapeutics*. 2009;31(3):492-502. Epub 2009/04/28.
5. Reisenberg RA DC, Baldytcheva I. Sedation intensity during dose escalation of quetiapine XR or IR in bipolar depression: a multisenter, double blind, randomized, phase IV study- poster. 11th International Forum on Moos and anxiety Disorders, 9-11 November 2011; Budapest, Hungary 2011.
6. Malhi GS, Adams D, Cahill CM, Dodd S, Berk M. The management of individuals with bipolar disorder: a review of the evidence and its integration into clinical practice. *Drugs*. 2009;69(15):2063-101. Epub 2009/10/02.
7. Degli Esposti L LTF, Mancacci C, Montagnani C et al. Cost en use of resources in patients with schizophrenia and bipolar disorder switching from immediate-release quetiapine (QTP-IR) to extended release quetiapine (QTP-XR) in Italy. Interim results from the IBIS study. Poster. 17th ISPOR, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; Washington, DC, USA. 2-6 June 2012 2012.
8. Esposti LD. Interim results from the Italian burden of illness in schizophrenia and bipolar disorder (IBIS) study. 28th Annual Congress of the International College of Neuro-psychopharmacology (CINP), 3-7 June 2012; Stockholm 2012.
9. Esposti LD. Treatment adherence is improved in patients switchin from quetiapine IR to quetiapine XR. Interim results from the Italian burden of illness in schizophrenia and bipolar disorder (IBIS) study. 28th Annual Congress of the International Colage of Neuro-Psychopharmacology (CINP), 3-7 June 2012, Stockholm; Srockholm 2012.
10. Hassan M PE, Smith D, Alemeyehu B et al. Comparisin of hospitalisations and costs among bipolar patients wo switched to extened release quetiapine rom immediate-release quetiapine. Poster. 163rd Annual Meeting of the American Psychiatric Assosiation, 22-26 May 2010; New Orleans, Louisiana, USA 2010.
11. Locklear JC ABBR, Chavoshi S et al. . A real-world US retrospective databas analysis eveluating treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs in patients with bipolar disorder newly treated wit immediate release (IR) or extended release (XR) quetiapine fumarate. HealthCore Study. Poster. Society for Pharmacoeconomics and outcomes Research 17th annual International Meeting 2-6 June 2012; Washington DC, USA 2012.

12. Ekman M, Lindgren P, Miltenburger C, Meier G, Locklear JC, Chatterton ML. Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(6):513-30. Epub 2012/05/18.
13. Ekman M GO, Jacon J, Landèn M. The societal cost of bipolar disorder in Sweden. *Pharmacoeconomics* (in print). 2013.
14. Revicki DA, Hanlon J, Martin S, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Lynch F, et al. Patient-based utilities for bipolar disorder-related health states. *Journal of affective disorders*. 2005;87(2-3):203-10. Epub 2005/07/12.