

## Refusjonsrapport

Asenapin (Sycrest) til behandling av akutte maniske episoder ved bipolare lidelser.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

8-02-2012

Statens legemiddelverk

## FORORD

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

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

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

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

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

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

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

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

## OPPSUMMERING

### Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon: Sycrest® er indisert for behandling av moderate til alvorlige maniske episoder assosiert med bipolar lidelse type 1 hos voksne.

### Bakgrunn:

*Bipolar lidelse* eller *manisk depressiv lidelse* er en psykisk lidelse som preges av ekstreme skift i stemningsleiet. Bipolar lidelse type 1 defineres ved at pasientene har hatt minst to sykdomsepisoder hvorav minst en av dem var manisk eller blandet episode. Personer med bipolar I vil ha som oftest både manier og depresjoner. Symptomene fører ofte til alvorlig funksjonsnedsettelse eller psykose. Forløp av lidelsen er individuell. Svingningene er ofte uforutsigbare og uregelmessige. Bipolare lidelser har store økonomiske konsekvenser for individ og for samfunnet. Omlag 40 000 personer lever med bipolar lidelse i Norge i dag. Det finnes ingen helbredende behandling for bipolar lidelse. Sykdommen kan holdes i sjakk med medikamenter, psykoterapi og sosial tilpasning. Dette for å unngå sykehusinnleggelse eller redusere fare for selvmord i depressive faser. Behandling har livslang perspektiv. Primær målsetting er å få kontroll over symptomer og gjenvinne normal psykososial funksjon. Følgende atypiske antipsykotika brukes i behandlingen av bipolare lidelser: aripiprazol, kvetiapin, risperidon og olanzapin. Samtlige legemidler har generell refusjon for behandling av bipolare lidelser og schizofreni. Det søkes om generell refusjon for asenapin for behandling av voksne pasienter med bipolare lidelse type I hos pasienter som ikke responderer eller ikke tolerer andre atypiske antipsykotika pga. bivirkninger.

### Dokumentasjon

Effektdokumentasjon består av 4 kliniske effektstudier med asenapin hvorav tre er kun placebokontrollerte studier og en studie med placebo og olanzapin. Komparativ effektdata består av to nettverks-metaanalyser som grunnlag for indirekte sammenligning av asenapin mot flere andre atypiske antipsykotika (aripiprazol, kvetiapin, olanzapin) som førstelinjebehandling gitt enten som monoterapi eller som adjuvant behandling. Resultater fra metaanalyser benyttes i en indirekte sammenligning (Bucher metode) for å estimere effekt og sikkerhet av asenapin vs. kvetiapin og aripiprazol. Den første analysen er en indirekte sammenligning av asenapin gitt som monoterapi i 12 uker mot aripiprazol og kvetiapin og olanzapin. I mangel på felles komparator i studiene med aripiprazol og kvetiapin er det i analysen inkludert et ekstra trinn (olanzapin vs. haloperidol).

Haloperidol brukes som felles komparator. Den andre er en indirekte sammenligning av asenapin mot olanzapin, aripiprazol og kvetiapin etter henholdsvis 3 og 6 uker kombinasjonsbehandling med litium eller valproat men uten ett felles aktiv komparator.

Søkeren har utført en kostnadsminimeringsanalyse der gjennomsnittlig effektstørrelse på symptomreduksjon antas å være lik ved monoterapi med asenapin eller kvetiapin eller aripiprazol. Valg av aripiprazol og kvetiapin som komparatorer i vedlagt kostnadsminimeringsanalyse gjenspeiler norsk klinisk praksis. Kostnader for behandling med asenapin er noe lavere enn for aripiprazol, men høyere enn for generisk kvetiapin og olanzapin. Hovedutfallsmålet for analysen er netto kostnadsbesparelser knyttet til forskjellen i legemiddelkostnader og kostnader til behandling av bivirkninger.

## Resultat

Søkeren har dokumentert at asenapin har bedre effekt på reduksjon av maniske symptomer ved akutt behandling av bipolare lidelser type I enn placebobehandling og tilsvarende effekt som olanzapin (monoterapi). Indirekte sammenligninger tyder på at det er ingen signifikant forskjeller i effekt målt som symptomrespons (YRMS skala) ved definert tidspunkt mellom de enkelte atypiske antipsykotika og asenapin eller som responsrate eller tilbakefall Data for komparativ effekt med aripiprazol og olanzapin er mindre robuste, men det synes at resultater støtter opp under antagelsen om at disse legemidlene har tilnærmet lik effekt på reduksjon av akutte maniske symptomer (YMRS skala). Effekt på maniske symptomer er dokumentert både i monoterapi og som adjuvant behandling med litium eller valproat eller divalproex. På grunn av ulikheter i bivirkningsprofil for asenapin, olanzapin, kvetiapin og aripiprazol ble sikkerhet vurdert som ikke sammenlignbar. Metabolske bivirkninger var mindre vanlige med asenapin enn for olanzapin eller kvetiapin og var på nivå med aripiprazol. Akatisi var oftere rapportert med aripiprazol enn med asenapin.

Resultatene i søkerens analyser på at Sycrest er kostnadseffektivt sammenlignet med aripiprazol både v/ monoterapi- og i kombinasjonsbehandling under forutsetning av likeverdig symptomrespons for asenapin og aripiprazol og at behandlingens kostnader (dvs. summen av legemiddelkostnader og behandling av bivirkningene) for asenapin er lavere enn for aripiprazol. Legemiddeldøgnkostnadene er avgjørende for dette regnestykket. For at Sycrest skal forbli et kostnadseffektivt alternativ sammenlignet med aripiprazol er det derfor avgjørende at legemiddeldøgnkostnadene for Sycrest ligger til enhver tid på samme nivå som for aripiprazol, eller lavere. Sycrest er sannsynligvis ikke kostnadseffektiv sammenlignet med generisk olanzapin eller kvetiapin på grunn av stor differanse i legemiddelkostnader.

Vedtak:

Med hjemmel i legemiddelforskriften §14 -21, er asenapin (Sycrest) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av moderate til alvorlige maniske episoder hos voksne pasienter med bipolare lidelser type I.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
- 73	Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse	173	- F3	Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse	173

Vilkår

173: Behandling refunderes når pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt eller har fått uakseptable bivirkninger av minst ett av følgende legemidler: olanzapin, kvetiapin eller risperidon. Dette skal dokumenteres i journalen.

## Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>7</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>8</b>
1.1 BIPOLAR LIDELSE TYPE I.....	8
1.2 BEHANDLING AV BIPOLAR LIDELSE TYPE I .....	8
1.2.1 <i>Behandling med asenapin (Sycrest)</i> .....	9
1.2.2 <i>Behandling med komparator</i> .....	10
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ASENAPIN (SYCREST)</b> .....	<b>10</b>
2.1 KLINISK EFFEKT ( <i>EFFICACY DATA</i> ).....	10
2.2 ASENAPIN VS. ATYPISKE ANTIPSYKOTIKA (EKVIVALENSVURDERING) .....	12
2.2.1 <i>Dokumentasjonsgrunnlag</i> .....	12
2.3 OPPSUMMERING .....	17
2.4 RELEVANS FOR REFUSJONSSØKNADEN (PICO).....	18
2.4.1 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i> .....	19
2.4.2 <i>Konklusjon</i> .....	20
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ASENAPIN (SYCREST)</b> .....	<b>20</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	20
3.1.1 <i>Analyseperspektiv og tidshorisont</i> .....	20
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i> .....	21
3.1.3 <i>Intervensjon</i> .....	21
3.1.4 <i>Komparator</i> .....	21
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i> .....	21
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i> .....	23
3.2 RESULTATER .....	26
3.2.1 <i>Monoterapianalyse</i> .....	27
3.2.2 <i>Kombinasjonsanalyse</i> .....	28
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER .....	29
3.3.1 <i>Sannsynlighetene for å oppleve bivirkninger, monoterapianalysen</i> .....	30
3.3.2 <i>Sannsynlighetene for å oppleve bivirkninger, kombinasjonsanalysen</i> .....	30
3.3.3 <i>Doseringsregimer</i> .....	30
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>31</b>
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDEFORSKRIFTEN .....	31
4.2 REFUSJON GIS MED VILKÅR.....	32
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>32</b>
<b>6 KONKLUSJON</b> .....	<b>33</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>34</b>

## SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Lundbeck AS

Preparat: Sycrest  
Virkestoff: Asenapin

Indikasjon: Behandling av moderate til alvorlige maniske episoder assosiert med bipolar lidelse type 1 hos voksne.

ATC-nr: N05AH05

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 29-04-11  
Saksbehandling startet: 06-05-11

Vedtak fattet: 18-01-2012

Saksbehandlingstid: 257 dager

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Bipolar lidelse type I

Bipolar lidelse eller manisk depressiv lidelse er en psykisk lidelse som preges av ekstreme skift i stemningsleiet og inndeles i typer: Bipolar I, Bipolar II og cyclothymi. Søknaden gjelder behandling av pasienter med bipolar lidelse type I som er definert ved at pasientene har hatt minst to sykdomsepisoder og hvorav en av dem var manisk eller blandet episode som vedvarte i minst en uke. Personer med bipolar I vil ha som oftest både manier og depresjoner. Manisk episode karakteriseres med følgende trekk: stemningsleiet er løftet, ekspansivt eller irritabelt i en grad som er klart unormalt for vedkommende. De mest vanlige symptomer er tegn på økt aktivitet eller rastløshet, pasienten er mer pratsom enn vanlig, økt seksuell energi, tap av normal sosial hemning slik at atferden etter omstendighetene er upassende, sterkt nedsatt søvnbehov, økt selvbevissthet eller storhetsforestillinger. Symptomene fører ofte til alvorlig funksjonsnedsettelse eller psykose både i manisk og depressiv fase. Forløp av lidelsen er individuell. Bipolare lidelser har store økonomiske konsekvenser for individ og for samfunnet.

#### Forekomst

Forekomst av bipolare lidelser type 1 er undersøkt i to norske studier (1, 2). Om lag én av 100 nordmenn får bipolar lidelse 1 i løpet av livet. 40 000 personer lever med bipolar lidelse i Norge i dag. Betydelig flere lever med lettere bipolar lidelse. Grovt sett rammes like mange menn som kvinner, og lidelsen rammer personer fra alle samfunnslag.

### 1.2 Behandling av bipolar lidelse type 1

Det finnes ingen helbredende behandling for bipolar lidelse. Sykdommen kan holdes i sjakk med medikamenter, psykoterapi og sosial tilpasning for å unngå sykehusinnleggelse eller redusere fare for selvmord i depressive faser. Behandling har livslang perspektiv. Bipolare lidelser i akutt fase krever forskjellig behandling. Ved *maniske episoder* brukes ofte antipsykotiske medikamenter og/eller stemningsstabiliserende medikamenter. Personer som har *depresjon* som ledd i en bipolar lidelse kan ha effekt av stemningsstabiliserende medikamenter og ECT-behandling (elektrosjokkbehandling). (2-5)

#### *Akutt behandling:*

Primær målsetting ved akutt behandling av bipolar mani eller blandede episoder er å få kontroll over symptomer (agitasjon, aggresjon og impulsivitet samt psykose) og gjenvinne normal psykososial funksjon.

#### Mild og moderat mani eller blandet episode uten psykotiske symptomer (6)

- Førstevalg: Litium og valproat ved mani og blandingstilstander og ved hurtige svingninger, deretter et antipsykotisk middel
- Andrevalg: Kombinasjon av litium eller valproat og et antipsykotisk middel eller karbamazepin (kombinasjonsterapi)



### Alvorlig mani eller blandet episode med psykotiske symptomer (6)

- Førstevalg: Antipsykotiske midler (monoterapi)
- Andrevalg: Litium, valproat eller karbamazepin

Ved stor uro eller psykotiske symptomer kan brukes kombinasjonsbehandling med et annen generasjons antipsykotisk middel som olanzapin, kvetiapin, aripiprazol eller risperidon sammen med valproat eller litium.

### Ved mani eller blandet episode som ikke responderer på førstevalg terapi anbefales følgende (6):

- Ved ingen effekt – bytte til et annet førstevalg preparat/ antipsykotika
- Ved delvis effekt – kombinasjonsbehandling med litium eller valproat og antipsykotisk middel, eller kombinasjon av litium og valproat sammen med antipsykotisk middel

### *Vedlikeholdsbehandling/profylakse:*

Etter en manisk episode anbefales vedlikeholdsbehandling og profylakse.

Langtidsprofylakse med stemningsstabiliserende midler anbefales generelt for alle bipolare pasienter for å hindre tilbakefall, undertrykke restsymptomer og fremme stabilitet i stemningsleie. (6)

Retningslinjer for behandling av bipolare lidelser er på høring og ventes ferdig våren 2012.

[www.helsedirektoratet.no/kvalitetsforbedring/retningslinjer\\_veiledere](http://www.helsedirektoratet.no/kvalitetsforbedring/retningslinjer_veiledere)

<http://www.helsedirektoratet.no/Om/bibliotek/Sider/default.aspx> (6)

Søknaden gjelder kun behandling av akutte symptomer ved bipolar lidelse type 1.

#### *1.2.1 Behandling med asenapin (Sycrest)*

Asenapin virker hovedsakelig som antagonist på reseptorer D2 og 5-HT2A, og partiell agonist for 5HT1A reseptor samt påvirker en rekke andre reseptorer. Sycrest® er indisert for behandling av moderate til alvorlige maniske episoder assosiert med bipolar I lidelse hos voksne. Anbefalt startdose for Sycrest som monoterapi er 10 mg x 2 daglig. Dosen kan reduseres til 5 mg x 2 daglig etter en klinisk vurdering. Ved kombinasjonsbehandling med andre typer legemidler (se 1.2 bipolar mani) anbefales startdose 5 mg x 2 ganger daglig. Basert på klinisk respons og toleranse hos den individuelle pasient kan dosen økes til 10 mg x 2 daglig også ved kombinasjonsbehandling. Det er begrenset erfaring hos pasienter over 65 år og hos ungdom. (7) Tabletter tas sublingvalt og absorpsjonsrate ligger på om lag 35 % og kan bli ytterligere redusert ved samtidig inntak av mat eller drikke.

Biotilgjengelighet av asenapin er lav ved svelging (< 2 %). Det er derfor anbefalt at asenapin brukes kun hos pasienter som er i stand til å følge anbefalt bruk for å sikre effekt.

### *Bivirkninger*

Bivirkninger er mange, plagsomme og flere er alvorlige. De mest rapporterte bivirkninger er søvnighet og angst ( $\geq 1/10$ ). Andre uønskede reaksjoner er: vektøkning, ortostatisk hypotensjon, svimmelhet, endringer i leverenzymen i oppstarten av behandlingen, oral hypoestesi som følge av at asenapin har anestetiske egenskaper. Mindre vanlige, men potensielt alvorlige reaksjoner er sinus bradykardi, QT forlengelse, hyperglykemi og ekstrapyramidale bivirkninger (akatisi, dystoni, parkinsonisme). (7) Bivirkningsprofiler for atypiske antipsykotika har flere likhetsrekke med både metabolske reaksjoner, psykiske reaksjoner og ekstrapyramidale reaksjoner, men forekomst av disse og graden av alvorlighet varierer mellom legemidlene i gruppen. I tillegg viser pasientene ulik toleranse med stor individuell variasjon. Dette vanskeliggjør direkte sammenligning av sikkerhet av disse legemidlene og deres effekt på livskvalitet som må ses i sammenheng med pasientens individuelle preferanser.

### *Interaksjoner*

Samtidig bruk av fluvoksamin og asenapin kan medføre en økning i plasmakonsentrasjonen av asenapin. Asenapin kan motvirke effekten av levodopa og dopaminagonister. In vivo studier tyder på at asenapin er en svak CYP2D6 hemmer. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av asenapin og legemidler som både er substrater og hemmere av CYP2D6 for eks. paroksetin (CYP2D6 – hemning).

### *1.2.2 Behandling med komparator*

Komparator i søknaden er aripiprazol og kvetiapin i tillegg til olanzapin. Samtlige legemidler er indisert til bruk ved bipolare lidelser og har generell refusjon. Det synes at det er større forskjeller i bivirkningsprofil som det tas hensyn til ved valg av terapi til individuell pasient enn på antimanisk respons ved de aktuelle atypiske antipsykotika (olanzapin, kvetiapin, aripiprazol).

## **2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ASENAPIN (SYCREST)**

Effektdokumentasjonen i refusjonssøknaden hadde følgende mål:

- For det første, å vise at asenapin hadde bedre effekt enn placebo, både i monoterapi og i kombinasjon med valproat eller litium.
- Og for det andre, å vise at asenapin har lignende effekt sammenlignet med olanzapin, kvetiapin, aripiprazol, haloperidol v/ behandling av bipolar lidelse type I.

### **2.1 Klinisk effekt (*efficacy data*)**

Hovedstudien for effekt og sikkerhet av asenapin i akutt behandling av pasienter med bipolare lidelser er en fase III randomisert, dobbeltblind, placebokontrollerte studie med olanzapin som aktiv komparator (ARES-9). Studien er en 9-ukers videre oppfølging

(extension study) av pasienter som har fullført ARES-3A og ARES 3B. Se tabell 1 for detaljer.

Til sammen 214 pasienter deltok i ARES-9-studien hvorav 86 pasienter var behandlet med asenapin gitt som monoterapi. Effektdata fra de to korttidsstudier og oppfølgingsstudien ARES-9 var kombinert i en felles analyse for å gi resultater etter 12 ukers oppfølging fra baseline. Primær utfallsmål i studiene var antimanisk effekt målt som endringer i YMRS (Young Mania Rating Score) skala etter 12 ukers behandling. Non-inferiority av asenapin vs. olanzapin ble vurdert på grunnlag av endringer i primær utfallsmål i de kombinerte data.

Effekten av asenapin i kombinasjonsterapi med enten litium eller valproat er undersøkt i to fase III randomiserte, dobbeltblinde og placebokontrollerte studier med varighet på henholdsvis 12 uker (APOLLO-12) og en 40 ukers forlengelse (APOLLO 40) med total oppfølgingstid på 12 måneder. Endringer i maniske symptomer målt på YMRS skala på dag 21 ble brukt som primær endepunkt for effekt i tillegg til YMRS respons i uke 12 og uke 52. Se tabell 1 for nærmere detaljer.

**Tabell 1:: Effektstudier med asenapin**

	<b>Studie 1</b>	<b>Studie 2</b>	<b>Studie 3</b>
<b>Design</b>	<b>ARES-3A (8)</b> <b>ARES- 3B</b> RCT (korttidsstudie) Placebokontrollert, olanzapin som referanse substans	<b>ARES-9 (9)</b> <b>ARES- 40 (10)</b> RCT, ARES-9: Non-inferiority studie mot olanzapin (extension study ARES 3A + 3B) ARES-40: oppfølging effekt og sikkerhet	<b>APOLLO (A7501008)</b> RCT, placebokontrollert, double-blind (11)
<b>Pasientpopulasjon</b>	Voksne pasienter med akutt maniske eller blandet episode med mani bipolar lidelse type 1 (BD-1)  <b>ARES- 3 A</b> Placebo (n = 94) Asenapin- (n = 183) Olanzapin ( n = 203)  <b>ARES- 3B</b> Placebo ( n = 103) Asenapin (n = 189) Olanzapin (n= 188)	Voksne pasienter med akutt maniske eller blandet episode med mani BD-1 (fortsettelse + nye pasienter)  <b>ARES- 9</b> Asenapin (n=86) Olanzapin (n= 128)  <b>ARES- 40</b> Asenapin (n= 76) Olanzapin (n=104)	Voksne pasienter med BD-1 med utilstrekkelig respons på litium, eller valproat monoterapi.  Asenapin + litium/valproat (n= 158) Placebo + litium/valproat (n= 166)
<b>Intervensjon</b>	<i>Monoterapi:</i> Asenapin 10mg x 2 Olanzapin 15 mg i 3 uker	<i>Monoterapi:</i> Asenapin 10mg x 2 Olanzapin 15 mg i 9 uker og i 40 uker	<i>Kombinasjonsterapi:</i> Asenapin 5-10 mg+ litium / valproat per dag i 12 uker
<b>Komparator</b>	Placebo i 3 uker – deretter asenapin i 3 uker	Placebo i 3 uker – deretter asenapin	Placebo i 12 uker Placebo + litium / valproat

		(ARES 3A+B) extension study	
<b>Utfallsmål</b>	<p>Endringer i YMRS total skåre fra baseline til dag 21.</p> <p>Responstrate (<math>\geq 50\%</math> reduksjon i YMRS skåre fra baseline til dag 21)</p> <p>Tilbakefall (YMRS skåre <math>\leq 12</math> på dag 21)</p> <p>CGI-BP alvorlighetsgrad av BD</p>	<p>Endringer i YMRS total skåre fra baseline til studiens slutt.</p> <p>Responstrate (<math>\geq 50\%</math> reduksjon i YMRS skåre fra baseline til dag 21)</p> <p>Tilbakefall (YMRS skåre <math>\leq 12</math> på dag 21)</p> <p>CGI-BP alvorlighetsgrad av BD</p> <p>Sikkerhet: EPS, akatysi, vektøkning, insomni</p>	<p>Endringer i YMRS total skåre fra baseline til studiens slutt. Resultater rapportert ved 3, 6 og 12 uker.</p> <p>Tilbakefall (YMRS skåre <math>\leq 12</math> på dag 21)</p> <p>Sikkerhet: EPS, akatysi, vektøkning, insomni</p>
<b>Resultat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forebygging av tilbakefall (YMRS)- viste signifikant bedre effekt for asenapin vs. placebo og olanzapin vs. placebo.</li> <li>• Effekt på reduksjon av mani symptomer var tilsvarende for asenapin og olanzapin sammenlignet med placebo (CGI-BP)</li> <li>• Asenapin viste ingen effekt utover placebo på depresjon (CGI-PB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-inferiority for asenapin vs. olanzapin uttrykt som endringer i YMRS total skåre. (LOCF metode og ITT populasjon) Punktestimater (95% KI) -11,5 (-13,0 til -10,0) for olanzapin vs. -7,8 (-10,0 til -5,6) for placebo -10,8 (-12,3 til -9,3) for asenapin vs -5,5 (-7,5 til -3,5) for placebo</li> <li>• Tilbakefall rate og responstrate (YMRS) var tilsvarende for asenapin og olanzapin i uke 12 (kombinerte data; resultater for PP populasjon og som observert case- OC analyse). Lignende resultater for LOCF analyse. Effekten var vedvarende ved 52 uker (ARES-40 studie)</li> <li>• Tilsvarende endringer fra baseline til uke 12 for følgende utfall: Alvorlighetsgrad av mani, bipolar lidelse, depresjon, andel av pasienter med forverring, forbedring eller uforandret tilstand.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asenapin ga bedre effekt i reduksjon av maniske symptomer sammenlignet med litium eller valproat monoterapi ved uke 3. Punktestimater 95 % KI for endringen fra baseline til endepunktet i YMRS ved bruk av LOCF analyse: -10,3 (-11,9 til 8,8) asenapin og -7,9 (-9,4 til -6,4) for placebo i uke 3. -12,7 (-14,5 til -10,9) for asenapin og -9,3 (-11,8 til -7,6) for placebo i uke 12.</li> <li>• Responstrate vs. placebo i uke 12 47,7 % vs. 34,4 %, <math>p=0.0152</math></li> <li>• Remisjonsrate vs. placebo i uke 12 43,2 % vs. 30,1 %, <math>p=0.0148</math></li> </ul>

## 2.2 Asenapin vs. atypiske antipsykotika (ekvivalensvurdering)

### 2.2.1 Dokumentasjonsgrunnlag

#### Metaanalyser

Søkeren har inkludert to metaanalyser som grunnlag for sine vurderinger av ekvivalens.

Den første er en metaanalyse som bygger på en systematisk oversikt av 38 effektstudier med legemidler (antipsykotika, antiepileptika, anxiolytika) som brukes i behandlingen av maniske symptomer (monoterapi) hos pasienter med bipolare lidelser (12). Av til sammen 17 relevante virkestoffer var det 13 substanser som viste bedre effekt enn placebo på maniske symptomer målt på YRMS eller MRS (Mania Rating Scale) skala etter 12 ukers behandling. Effektstørrelse vs. placebo var sammenlignbar på tvers av studiene (pooled treatment effect analyse).

Den andre metaanalysen (Fennema 2010) inkluderer 10 placebokontrollerte effektstudier med atypiske antipsykotika, inkludert asenapin, i kombinasjonsbehandling med litium eller valproat mot maniske symptomer hos pasienter med bipolare lidelser. (13)

Samlet analyse av data fra APOLLO-12 og Fennema 2010 (pooled data) tyder på at effektstørrelse av asenapin vs. placebo i kombinasjonsbehandling er sammenlignbar med effekten av aripiprazol, kvetiapin og olanzapin. (11, 13)

### **Indirekte sammenligning**

Det er utført separate vurderinger av non-inferiority av asenapin vs. komparator behandling (aripiprazol, kvetiapin) gitt enten som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling med litium eller valproat ved bruk av indirekte sammenligninger.

#### *Monoterapi*

Analysen bygger på totalt fem randomiserte kontrollerte studier som sammenligner aripiprazol vs. haloperidol (Vieta 2005; Young 2009) eller kvetiapin vs. haloperidol (McIntyre) og asenapin vs. olanzapin (Tohen 2003) ble inkludert i analysen. (8, 14-16) Det var ingen felles aktiv komparator på tvers av studiene for asenapin og aripiprazol eller asenapin og kvetiapin. Dette var årsaken til at en ekstra studie med haloperidol vs. olanzapin ble inkludert for å muliggjøre en indirekte sammenligning v/ hjelp av Bucher metode (17).

De identifiserte studiene rapporterte resultater ved 12 ukers behandling for asenapin, kvetiapin og aripiprazol mot henholdsvis olanzapin og haloperidol. Non-inferiority av asenapin vs. alternativ behandling ble definert som en gjennomsnittlig endring i YMRS skala fra baseline og til uke 12 på tvers av inkluderte studier med en predefinert margin på -4 poeng differanse. Resultater viser at effekten av asenapin på symptomreduksjon fra baseline til uke 12, målt med YMRS skala var ikke statistisk signifikant forskjellig fra effekten av kvetiapin eller aripiprazole.

Tabellen nedenfor viser de inkluderte studiene i den indirekte sammenligningen av asenapin gitt som *monoterapi* vs. aripiprazol og kvetiapin.

**Tabell 2: Indirekte sammenligning- monoterapi**

Studie	Intervensjon	Varighet	Pasient karakteristika	YMRS i oppstarten	Responstrate
				Mean	%
<b>McIntyre 2009</b>	Asenapin 10-20 mg N = 181 Olanzapin N = 229	12 uker	Bipolare lidelser type I: akutte maniske episoder Alder (Mean) 39,1 vs. 39,6 yrs	29,0 vs. 28,8	77,1 vs. 82,0
<b>McIntyre 2005</b>	Kvetiapin Inntil 800 mg N = 101 vs. Haloperidol N = 100	12 uker	Bipolare lidelser type I: akutte maniske episoder Alder (mean) 36,6 vs. 37 yrs	34 vs. 31,1	64,4 Vs. 70,4
<b>Vieta 2005</b>	Aripiprazol 15-30 mg N = 175 Haloperidol 5-15 mg N = 172	12 uker	Bipolare lidelser type I: akutt mani eller blandet episode.  Alder (mean) 42,6 vs. 41 yrs	31,1 vs. 31,5	48,9 vs. 28,4*  *Høy frafall i studien før uke 12. Mangelfulle data
<b>Young 2009</b>	Aripiprazol 15-30 mg N = 167 Haloperidol 5-15 mg N = 165 Placebo N = 153	12 uker	Bipolare lidelser type I: akutt mani eller blandet episode  Alder (mean) 40,5 vs. 41,6 vs. 40,2 yrs	28,8 vs. 27,6 vs. 28,3	72,3 vs. 73,9 vs.
<b>Tohen 2003</b>	Olanzapin 5-20 mg N = 234 Haloperidol 3-15 mg N = 219	12 uker	Bipolare lidelser type I med akutt mani. Alder: 41 vs. 40 yrs	31,1 vs. 30,6	72,2 vs. 74,0

### *Kombinasjonsterapi*

Sammenligning av asenapin gitt som kombinasjonsterapi med litium eller valproat bygger på analysen av indirekte sammenligninger av fem RCT studier med rapporterte effekter i uke 3 og uke 6. Følgende atypiske antipsykotika er inkludert: asenapin, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol. Effektdata i uke 12 var ikke tilgjengelige i flere av studier, og søkeren har derfor valg å sammenligne effektdata etter henholdsvis uke 3 og uke 6 av behandlingen. Det var ingen felles aktiv komparator på tvers av studiene. Placebobehandling er eneste felles komparator i denne analysen. Også her som primær endepunkt brukes endring i YMRS skala fra baseline til uke 3 og uke 6 med en predefinert margin på -4 poeng forskjell på skalaen som non-inferiority margin. Tabell 3 viser oversikt over inkluderte studier, se neste side.

**Tabell 3: Studier med asenapin i kombinasjonsterapi**

Studie	Intervensjon	Varighet	Pasient karakteristika Diagnose Alder (mean)	YMRS i oppstarten (Mean)
<b>APOLLO</b>	Asenapin 10-20 mg + litium/ divalproex N =158 Placebo N = 166	12 uker	Bipolare lidelser type I: akutte maniske episoder og blandet episoder  Alder: 39,1 vs. 39 yrs	28,0 vs. 28,2
<b>Houston 2009</b>	Olanzapin 5-20 mg + divalproex N = 101 Placebo + divalproex N = 101	6 uker	Bipolare lidelser type I: blandet episode Alder: 38,6 vs. 38,5 yrs	21,4 vs. 20,4
<b>Tohen 2002</b>	Olanzapin 5-20 mg + litium/ valproat N = 229 Placebo + litium + valproat N = 115	6 uker	Bipolare lidelser type I: akutt mani eller blandet episode.	22,31 vs. 22,67
<b>Sachs 2004</b>	Kvetiapin 400-800 mg+ litium/ divalproex N= 81 Placebo + litium/ divalproex N =89	3 uker	Bipolare lidelser type I: akutte maniske episoder Alder: 39,6 vs. 41,3 yrs	31,5 vs. 31,1
<b>Yatham 2007</b>	Kvetiapin 400-800 mg + litium/ divalproex N = 106 Placebo + litium / divalproex N = 103	6 uker	Bipolare lidelser type I: akutte maniske episoder  Alder: 40,1 vs. 42,2	32,3 vs. 32,6
<b>Vieta 2008</b>	Aripiprazol 15-30 mg + litium 7 valproat N = 253 Placebo + litium/ valproat N = 131	6 uker	Bipolare lidelser type I: akutt mani eller blandet episode  Alder: 42,2 vs. 41,7	23,2 vs. 23
<b>Sachs 2002</b>	Risperidon 2-6 mg + litium/ Divalproex N = 52 Haloperidol 4-12 mg + divalproex N = 53 Placebo + litium/ divalproex N =51	3 uker	Bipolare lidelser type I: akutte maniske episoder  Alder: 41 vs. 44	28 vs. 27,3
<b>Yatham 2003</b>	Risperidon 2-6 mg + litium + divalproex N= 75	3 uker	Bipolare lidelser type I: akutte maniske episoder	29,3 vs. 28,3

	Placebo + litium + divalproex N =75		Alder: 37 vs. 42 yrs	
--	---	--	----------------------	--

Søkeren har ikke justert i analyser for eventuelle ulikheter i PICO i studier som er inkludert i indirekte sammenligninger. Pasientpopulasjoner i inkluderte studiene synes å være sammenlignbare. Ikke alle studiene rapporterte resultater både etter 3 uker og 6 ukers behandling og 12 uker. Det er sannsynlig at pasienter inkludert i studiene kan avvike noe fra pasientpopulasjon i klinisk praksis pga. strenge inklusjonskriterier i studiene.

**Tabell 4: YMRS endringer fra baseline - indirekte sammenligninger kombinasjonsterapi**

Tidspunkt	Komparator	Estimat	SE	Nedre grense	Øvre grense	p-verdi	Non-inferiority
<b>Week 3</b>	Risperidone	2,76	1,80	-0,77	6.29	0.126	Nei
	Quetiapine	0.61	1.63	-2.59	3.81	0.709	Ja
	Haloperidol	2.80	2.35	-1.80	7.40	0.233	Nei
<b>Week 6</b>	Olanzapine	0.64	1.41	-2.13	3.41	0.650	Ja
	Aripiprazole	-0.08	1.48	-2.99	2.83	0.957	Ja
	Quetiapine	0.10	2.40	-4.60	4.80	0.967	Borderline

#### *Sikkerhetsprofil*

De vanligste bivirkninger under behandling av akutt maniske episode med asenapin var somnolens, svimmelhet, ekstrapyramidale symptomer og vektøkning. Risiko for klinisk relevante nivåendringer i glukose, lipider eller prolaktin synes lav med asenapin. Efficacy data tyder på at asenapin har betydelig lavere risiko for vektøkning enn olanzapin. Det er få rapporterte tilfeller av rytmeforstyrrelser med asenapin sammenlignet med kvetiapin. Sammenlignet med haloperidol og risperidon er risikoen for EPS lavere med asenapin. Oversikten nedenfor viser sammenligning av frekvensen av de mest rapporterte bivirkninger i gruppen atypiske antipsykotika. Tabellen er utarbeidet på bakgrunn av data fra søknaden.

**Tabell 5: Bivirkningsprofil**

Bivirkninger	Asenapin	Olanzapin	Kvetiapin	Aripiprazol	Haloperidol
	Kilde: McIntyre 2009 (8)	Kilde: McIntyre 2009 (8) Tohen 2003 (16)	Kilde: McIntyre 2005 (18)	Kilde: Vieta 2005 (14) Young 2009 (15)	Kilde: McIntyre 2005 (18) Young 2009 (15) Vieta 2005 (14) Tohen 2003 (16)
EPS	15 %	13 % (8)	5,9 %	24% (14) (Vieta 2005)	35,4 - 62,7 % Intyre 2005 Vieta 2005 (14)
Akathisia	7,2 %	8,7 % - 6,4 %	5,9 %	11,4 % (14,	23,1 - 33,3 %



				15)(Vieta + Young 2009)	(MC Intyre (18), Young (15) Vieta,(14) Tohen (16)
Insomnia	12,7 %	10 % (8)	19,6 %	13,7 %- 14, 5 % Young (15) + Vieta (14)	6,1 -14,1% Intyre 2005 (18) Young 2009 (15) Vieta (14)
Vektøkning ≥ 7%	18,8 %	30, 6 % - 38,9 %	12, 8 %	5,1 5 Young 2009 (15)	5,1-15,5 % Intyre 2005 (18) Young (15) Tohen (16)

### 2.3 Oppsummering

- Effektdata

Søkeren har dokumentert at asenapin reduserer symptomer ved behandling av akutt mani eller blandet episode gitt enten som monoterapi eller i kombinasjon med litium eller valproat (efficacy data). Totalt 5 895 pasienter var inkludert i kliniske studier fase 2 og 3 hvorav 3 457 fikk asenapin.

*Asenapin vs. placebo:* Asenapin har vist signifikant bedre effekt enn placebo hos pasienter diagnostisert med akutt mani eller blandet episode med innsettende virkning etter 2 dager. Effekten av asenapin på reduksjon av symptomer og stabilisering av psykososial funksjon var klinisk relevant allerede ved dag 2. og var vedvarende i inntil 12 måneder (ARES-40).

- Komparativ effekt asenapin vs. aktiv komparator:

*Direkte sammenligning:*

Som monoterapi har asenapin vist sammenlignbar effekt mot olanzapin (non-inferiority studie) i en periode på 12 uker (ARES-9).

*Indirekte sammenligninger*

Metodene som er benyttet for effektsammenligningen er beheftet med viss usikkerhet pga. mangelfull datagrunnlaget, men gitt foreliggende data er analysene utført i henhold til gjeldende anbefalinger.

Som monoterapi er asenapin vist non-inferior vs. olanzapin etter 3 ukers behandling i en parvis meta-analyse. Resultater fra metaanalyser av studier med asenapin, aripiprazol eller kvetiapin gitt som monoterapi tyder på at asenapin har tilsvarende klinisk effekt vs. placebo som kvetiapin eller aripiprazol målt som symptomendringer i YMRS skala, responsrate og tilbakefall.. Indirekte sammenligninger tyder på at det er ingen klinisk eller statistisk signifikante forskjeller i effekt mellom asenapin og kvetiapin, aripiprazol, eller

olanzapin i respons på YRMS skala ved uke 6. Behandlingsrespons var tilsvarende for asenapin og kvetiapin ved uke 3 og uke 6.

Kombinasjonsbehandling med asenapin (adjuvant terapi) har bedre effekt på reduksjon av maniske symptomer sammenlignet med litium eller valproat alene (APOLLO). Resultater fra en metaanalyse av effektstudier med asenapin og andre atypiske antipsykotika i adjuvant behandling av bipolare lidelser og indirekte sammenligninger tyder på at adjuvant behandling med asenapin har tilsvarende effekt som olanzapin, kvetiapin eller aripiprazol hos pasienter med akutte maniske episoder eller blandet episode. Primær utfallsmål for effektdata var målt som endringer i YMRS skala i uke 3 og uke 6. På grunn av delvis mangelfulle data fra studiene ved gitt tidspunkt var det ikke mulig å gjennomføre alle sammenligninger for både uke 3 og uke 6.

- Sikkerhetsprofil

Sammenligninger ble utført mht. forekomst av metabolske bivirkninger og akatysi. Metabolske bivirkninger var mindre vanlige med asenapin enn for olanzapin eller kvetiapin og var på nivå med aripiprazol. Akatysi var oftere rapportert med aripiprazol enn med asenapin.

## 2.4 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) <sup>1</sup>

### Pasientpopulasjon (P)

Pasientpopulasjonen i søknaden er avgrenset til voksne pasienter med bipolar lidelse type 1 som har utilstrekkelig effekt av antipsykotika med antimanisk (olanzapin, kvetiapin, aripiprazol) effekt eller kombinasjon av antipsykotika og valproat eller litium eller som får uakseptable bivirkninger av behandlingen. Vedlagt klinisk dokumentasjon for asenapin bygger på studier utført i hos pasienter diagnostisert med bipolare lidelser type I generelt og ikke en selektert pasientgruppe av non-respondere som potensielt vil være den optimale gruppen for søknaden. Studiepasienter generelt avviker noe fra vanlig populasjon pga. strenge inklusjonskriterier i studiene. På grunn av store variasjoner i individuell respons på behandling og ulik toleranse antar vi at i praksis så gjenspeiler studiepopulasjonen aktuell populasjon av norske brukere.

### Intervensjon (I)

Intervensjonen er i tråd med gjeldende anbefalinger for behandling av pasienter med bipolare lidelser type I, og dosering i inkluderte studier gjenspeiler anbefalt bruk. Gjennomsnittlig dosering fra studiene er brukt videre i den helseøkonomiske analysen. Komparative effektdata er presentert etter henholdsvis 3, 6 og 9 ukers behandling av pasienter med akutt mani eller blandet episode men det er også vist resultater for asenapin ved langtidsbehandling i inntil 12 måneder.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

### Komparator (C)

Valg av aripiprazol og kvetiapin som komparatorer i analyser baserer seg på råd fra norske eksperter og bygger på deres kliniske erfaringer i behandling av pasienter med bipolare lidelser. Olanzapin har om lag 50 % av markedet samlet for indikasjon schizofreni og bipolare lidelser mens kvetiapin har om lag 25 %. Andre antipsykotika som brukes for samme indikasjon og som kan potensielt fortrenkes av asenapin (risperidon, ziprasidon) er kun inkludert i budsjettanalysen. Valg av aripiprazol og kvetiapin som komparatorer i vedlagt helseøkonomisk analysen er relevante. Det antas at asenapin primært vil kunne konkurrere mot aripiprazol i aktuell pasientgruppe fordi olanzapin eller kvetiapin skal prøves først og asenapin er forbehold pasienter som ikke responderer eller er uegnet for behandling med olanzapin, kvetiapin eller risperidon.

### Utfallsmål (O)

Valg av utfallsmål for effekt og sikkerhet er i tråd med EMAs anbefalinger for legemidler til behandling av bipolare lidelser. Effekten av asenapin på reduksjon av maniske symptomer er vurdert med følgende verktøy: YMRS, CGI-BP and MADRS.

- The Young Mania Rating Scale (YMRS)- lege vurdering av endringer i maniske symptomer i henhold til 11-vurderingselement skala.
- The Clinical Global Impression Scale (CGI) er designet for vurderinger av behandlingsrespons på tre nivåer: Severity of Illness (CGI-S); Global Improvement (CGI-I) og Efficacy Index. The CGI-BD er modifisert CGI skala designet for verdsetting av alvorlighet av maniske episode og blandet episode hos pasienter med bipolar lidelser.
- The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) skala består av 10 vurderingselementer for alvorlighet av depresjon.

Primærutfallsmål var reduksjon av maniske symptomer ved bruk av YMRS skala. The minimum clinically important difference (MCID) i søknaden var definert som -4-poeng endring fra baseline på skalaen.

Responsrate og remisjonsrate er rapportert som RR og prosentandel av pasienter med positiv respons/ remisjon. Endringer oppgis som responsratedifferanse sammen med en vurdering av klinisk relevans.

Forekomst av bivirkninger er oppgitt som frekvens og sammenligninger er utført for alvorlige reaksjoner med størst forekomst som var rapportert i inkluderte studiene (metabolske reaksjoner, ekstrapyramidale reaksjoner)

#### *2.4.1 Kvalitet av dokumentasjonen*

Evidensgrunnlag som dokumenterer effekt av asenapin mot placebo og mot olanzapin vurderes å være av god kvalitet. Dokumentasjon av likeverdig effekt med kvetiapin og aripiprazol i behandling av maniske og blandet episoder hos pasienter med bipolare lidelser bygger kun på ujusterte data fra indirekte sammenligninger av asenapin med kvetiapin eller

med aripiprazol. Resultatene er derfor beheftet med en viss usikkerhet. Det er visse forskjeller i bivirkningsprofil med tanke på forekomst og alvorlighetsgrad av reaksjoner mellom asenapin og aripiprazol, olanzapin eller kvetiapin og sikkerhet ved bruk er vurdert til ikke å være sammenlignbar.

#### 2.4.2 Konklusjon

Sycrest (asenapin) har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i aktuell pasientpopulasjon som det søkes refusjon for. Data for komparativ effekt med aripiprazol og olanzapin er mindre robuste, men det synes at resultater støtter opp under antagelsen om at alle disse legemidlene har tilnærmet lik effekt på reduksjon av akutte maniske symptomer (YMRS skala). Tilnærmet lik effekt på maniske symptomer er dokumentert både i monoterapi og som adjuvant behandling med litium eller valproat eller divalproex. På grunn av ulikheter i bivirkningsprofil for asenapin, olanzapin, kvetiapin og aripiprazol ble sikkerhet vurdert som ikke sammenlignbar.

*Legemiddelverket anser at det faglige kriteriet om vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon som oppfylt.*

### 3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ASENAPIN (SYCREST)

#### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

For å bevise at asenapin er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for de aktuelle pasientgruppene har søkeren sendt inn to kostnadsminimeringsanalyser. Den første kostnadsminimeringsanalysen gjelder monoterapibehandling (monoterapianalysen) og den andre tilleggsbehandling (kombinasjonsanalysen). Som komparatorer i kombinasjonsanalysen brukes det både kvetiapin og aripiprazol, sammen med litium eller valproat, mens i monoterapianalysen brukes det bare kvetiapin og aripiprazol.

I kostnadsminimeringsanalyser er fokuset satt på kostnadsforskjellene mellom preparatene, mens det antas at alt annet er tilnærmet likt. Søkeren bruker dette analyseverktøyet med utgangspunkt i at preparatene har lik innvirkning på pasientenes livskvalitet fordi effekten på hovedmålparametrene er vurdert som likeverdig (gjennomsnittlig endring i YMRS, response- og remisjonsrate, se avsnitt 2.3) Selv om bivirkningsprofilene er ulike, er det vanskelig å dokumentere at dette har følger for livskvalitetsforskjeller mellom preparater.

##### 3.1.1 Analyseperspektiv og tidshorisont

Analysene gjennomføres under to ulike perspektiver: et begrenset samfunnsperspektiv hvor fokuset er på kostnadene for Folketrygden og pasientene; og et samfunnsperspektiv, der også man ser på produksjonsvirkninger.

Modellenes tidshorisont er på ett år i begge analysene. Dvs. at man ser på årlige behandlingstkostnader og effekter for hvert av preparatene.

### 3.1.2 Pasientpopulasjonen

Bipolar lidelse type I-pasienter med maniske eller blandete episoder som ikke opplever tilfredsstillende effekt eller opplever uakseptable bivirkninger ved bruk av aripiprazol eller kvetiapin. I analysen antas at pasientene starter behandling med antipsykotika på sykehuset, hvor de er innlagt de første 14 dagene av analysen. De får enten aripiprazol, kvetiapin eller asenapin.

### 3.1.3 Intervensjon

Sycrest (asenapin), tabletter, 16,3 mg daglig, gitt som monoterapi i monoterapianalysen; og 13,4 mg daglig som tilleggsbehandling sammen med lithium eller valproat, i kombinasjonsanalysen. Disse doseringene tilsvarer gjennomsnittlige doseringene brukt i de kliniske studiene se tab.1

### 3.1.4 Komparator

Kvetiapin (557 mg daglig) eller aripiprazole (23,8 mg daglig), gitt som monoterapi i monoterapianalysen; og kvetiapin (506,7 mg daglig) eller aripiprazole (17,9 mg daglig) som tilleggsbehandling sammen med lithium (1 064,6 mg daglig) eller valproat (1 264,6 mg daglig) i kombinasjonsanalysen. Disse doseringene tilsvarer doseringene brukt i de kliniske studiene (se avsnitt 2.1) og Tohen 2003 (19)

### 3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekten på hovedparameterne (gjennomsnittlig endring i YMRS, response- og remisjonsrate) er i analysen antatt sammenlignbar på tvers av preparatene. Dette baseres på studieresultatene diskutert i kap. 2.3

Bivirkningsprofilene er imidlertid ulike, noe som vil påvirke pasientforløpet. Pasienten vil endre behandling hvis én av følgende utvalgte bivirkninger inntreffer<sup>2</sup>:

- EPS (Ekstrapyramidale symptomer)/Akatisi
- Betydelig vektøkning
- Søvnløshet

Sannsynlighetene for å oppleve bivirkninger er utledet fra resultatene i to indirekte sammenligninger av asenapi, aripiprazol og kvetiapin som søkeren gjennomførte i forbindelse med refusjonssøknaden. En av sammenligningene ble gjort for

---

<sup>2</sup> Bivirkninger som vises var de hyppigst registrerte (frekvens >5 %) i de ulike studiene for hvert av preparatene.

monoterapianalysen og den andre for kombinasjonsanalysen. Felles komparatorene i den første er olanzapin og haloperidol, mens i den andre er det placebo.

Ifølge EMA skal man vurdere effekten av monoterapi ved akutt behandling av bipolar lidelse type I etter tre uker og opprettholdelse av effekten etter 12 uker.(20, 21)  
Opprettholdelsen av effekten ved tilleggsbehandling skal vurderes etter mellom 6-12 uker.

Dataene for monoterapianalysen kom fra følgende studier:

- Asenapin: MC Intyre et al 2009 (8) og McIntyre et al. 2010 (22)
- Aripiprazol: Young et al 2009; Vieta et al 2005; Tohen et al 2003 (14-16)
- Kvetiapin: Tohen et al 2003 (16); McIntyre et al 2005 (18); Vieta et al 2005 (14); Young et al (15)

For kombinasjonsanalysen kommer dataene fra disse studiene:

- Asenapin: McIntyre et al 2009 (8) og McIntyre et al 2010 (22)
- Aripiprazol: Vieta et al 2008 (23)
- Kvetiapin: (23-25),
- 

Tabellen nedenfor viser sannsynlighetene benyttet i analysene for de relevante tidsperiodene:

**Tabell 6: Sannsynlighet for å oppleve bivirkninger, monoterapianalysen**

<b>Bivirkning</b>	<b>Asenapin</b>	<b>Aripiprazol</b>	<b>Kvetiapin</b>
<u>Alle EPS</u>			
Uke 12	0,150	0,240	0,127
Uke 52	0,192	0,240	0,127
<u>Akatisi</u>			
Uke 12	0,072	0,195	0,069
Uke 52	0,114	0,195	0,069
<u>Vektøkning</u>			
Uke 12	0,188	0,098	0,259
Uke 52	0,392	0,098	0,259
<u>Søvnløshet</u>			
Uke 12	0,127	0,141	0,144
Uke 52	0,203	0,141	0,144

**Tabell 7: Sannsynlighet for å oppleve bivirkninger, kombinasjonsanalysen**

<b>Bivirkning</b>	<b>Asenapine</b>	<b>Aripiprazol</b>	<b>Kvetiapin</b>
<u>Alle EPS</u>			

<i>Uke 6</i>	0,082	0,085	0,020
<i>Uke 52</i>	0,220	0,085	0,180
<u>Akatisi</u>			
<i>Uke 6</i>	0,016	0,016	0,000
<i>Uke 52</i>	0,049	0,016	0,000
<u>Vektøkning</u>			
<i>Uke 6</i>	0,086	0,086	0,086
<i>Uke 52</i>	0,366	0,086	0,366
<u>Søvnløshet</u>			
<i>Uke 6</i>	0,010	0,010	0,000
<i>Uke 52</i>	0,195	0,010	0,195

Sannsynlighetene for å oppleve bivirkninger v/ bruk av kvetiapin, aripiprazol og asenapin er lavere i kombinasjonsanalysen enn i monoterapianalysen, sannsynligvis pga. at doseringene for antipsykotika er lavere i kombinasjonsanalysen.

### 3.1.6 Kostnader (input data)

Analysen ser på forskjeller mellom behandlingsalternativer når det gjelder:

- legemiddelkostnader,
- kostnader ved lege- og poliklinikkbesøk,
- sykehusinnleggelses,
- tester og analyser,
- behandling av bivirkninger

Ressursbruksestimater er basert på tilbakemelding fra et ekspertpanel Lundbeck har samarbeidet med ved utarbeidelse av refusjonssøknaden. Ekspertene som satt i panelet er:

- Prof. Ole A. Andreassen, OUH HF, Ullevål
- Prof. Dr. med. Ulrik F. Malt, OUH HF, Rikshospitalet
- Dr. med. Astrid B. Birkenæs, Akershus Universitetssykehus HF, Follo DPS
- Morten S. Selle, Diakonhjemmet hospital, Vindern.

#### 3.1.6.1 Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene avhenger av både brukte legemiddeldoser og prisene.

Behandlingen med antipsykotika antas i analysen startet på sykehuset (se 3.1.2). Følgende tabell viser døgnekostnadene for hvert av preparatene i monoterapianalysen, basert på de gjennomsnittlige døgndoseringene fra de kliniske studiene nevnt i 3.1.5:

**Tabell 8: Døgndoser og -kostnader. Monoterapianalysen.**

Behandling	Gjennomsnittlig dagsdose (mg)	Døgnekostnader (kr)
Asenapin	16,3	73,12 <sup>1</sup>
Aripiprazol	23,8	78,28 <sup>2</sup>
Kvetiapin	556,9	22,3 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pris for 10 mg + 5 mg<sup>2</sup> Pris for 15 mg + 10 mg<sup>3</sup> Pris for 200 mg (x2) + 100 mg (x2)

For monoterapibehandlingen er døgnekostnadene ved asenapin 7 % lavere enn for aripiprazol, men ca. 227 % høyere enn døgnekostnader for kvetiapinbehandling.

Ved kombinasjonsbehandling er doseringene annerledes enn i monoterapi. Dette tas det hensyn til i kombinasjonsanalysen. Tabellen viser hvilke doseringene som ble brukt for litium, valproat samt aripiprazol, asenapin og kvetiapin:

**Tabell 9: Døgndoser og -kostnader. Kombinasjonsanalyse**

Behandling	Gjennomsnittlig dagsdose (mg)	Døgnekostnader (kr) <sup>1</sup>
Asenapin	13,40	73,12 <sup>2</sup>
Aripiprazol	17,90	74,34 <sup>3</sup>
Kvetiapin	506,70	17,91 <sup>4</sup>
Litium	1 064,6	32
Valproat	1 264,6	12,6

<sup>1</sup> Gyldige priser fra 1. mars 2012<sup>2</sup> Pris for 10 mg + 5 mg<sup>3</sup> Pris for 15 mg + 5 mg<sup>4</sup> Pris for 200 mg (x2) + 100 mg

Man ser at også i denne analysen er døgnskostander v/ bruk av asenapin og aripiprazol er relativt like samt at de er atskillig høyere enn v/ behandling med kvetiapin (hvor det finnes generisk konkurranse): De daglige kostnadene ved kvetiapin er ca 74 % lavere enn for asenapin og aripiprazol.

### 3.1.6.2 Legebesøk og sykehusinnleggelseser

Det antas i begge analyser at pasienten starter behandling med antipsykotika etter akutt innleggelse på sykehus, og at oppholdet varer i 14 dager. Etter utskrivningen antas det at alle pasientene fortsetter behandlingen med antipsykotika de fikk på sykehus og at de besøker legen én gang i uka de første 6 månedene og hver annen måned de andre 6 månedene<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Tidshorisonten i modellen er på ett år.



Kostnadsanslagene forbundet med sykehusinnleggelsen og besøkene hos psykiateren er basert på tilbakemelding fra Lundbecks ekspertpanel og Bremnes et al. (26):

**Tabell 10: Kostnader per sykehusinnleggelse og besøk hos psykiater**

Tjeneste	Antall	Kilde	Enhetskostnad (kr)	Kilde
Akutt sykehusinnleggelse	14 (dager)	Lundbeck	8 000 (for hele oppholdet)	Lundbeck
Besøk hos psykiater	37 (besøk)	Lundbeck	1 037,5 (per besøk)	Lundbeck, basert på Bremnes et al. (26)

### 3.1.6.3 Tester og analyser

Basert på tilbakemelding fra ekspertpanelet antas det at i løpet av de første 12 behandlingssukene tas det én telling av blodlegeme, én EKG og én blodsukkertest av alle pasientene i begge analyser. Dette er standard oppfølging av pasienter som står på antipsykotika pga. faren for bivirkninger. Når det gjelder kombinasjonsanalysen, antas det at pasientene gjennomgår en rekke tilleggsanalyser og -tester for å overvåke effekten av behandling med valproat eller litium og for å oppnå riktig dosering. Kostnadene forbundet med disse analysene og tester forventes å være like uavhengig av valg av antipsykotika. Legemiddelverket velger derfor å se bort fra disse kostnadene i refusjonsvurderingen.

### 3.1.6.4 Behandling av bivirkninger

Dersom pasienten opplever akatisi, betydelig vektøkning eller søvnløshet (slik disse bivirkninger defineres i de ulike studiene) vil pasienten få behandling for disse og i tillegg bytte antipsykotikum. Bivirkningsbehandlingen vil være avhengig av hvilken bivirkning det gjelder, men uavhengig av hvilket antipsykotikum som forårsaket bivirkningene. Følgende tabellene viser hvilke tjenester som vil inngå i behandling av bivirkningene, basert på tilbakemelding fra ekspertpanelet nevnt ovenfor.

**Tabell 11: Ressursbruk og kostnader ved behandling av bivirkninger, monoterapianalyse**

Ressurs	Antall enheter	Enhetskostnad (kr)	Kilde
Zoplicon, mot søvnløshet	daglig dose på 5 mg i 14 dager	0,47	Ekspertpanel og SLV (pris)

Telling av blodlegeme ved vektøkning	1 analyse	63,00	Ekspertpanel
Time på distriktpsikiatriske senter (DPS) ved akatysi	1	1037,50	Lundbeck
Time på DPS ved EPS-relaterte bivirkninger	1	1037,50	Lundbeck
Psykoedukasjon ved vektøkning	10	250,00	Lundbeck

Når det gjelder behandlingsbytte pga. bivirkninger, antas det ikke konkrete behandlingssekvenser (som bestemmer hvordan de ulike behandlinger etterfølger hverandre ved bytte), men at behandlingen som ga opphav til bivirkninger vil erstattes av en fiktiv behandling hvis kostnad er lik den vektede gjennomsnittlige kostnaden av olanzapin, kvetiapin, ziprasidon og aripiprazol. Dette som en form for forenklet estimering av kostnader ved legemiddelbytte. Vekten til hver av de overnevnte antipsykotika er lik dets markedsandel for alle indikasjonene:

**Tabell 12: Markedsandeler, alle indikasjoner**

Behandling	Markedsandel
Risperidon	0,0%
Olanzapin	55,6%
Kvetiapin	29,2%
Ziprasidon	3,9%
Aripiprazol	11,3%

Tallene er Lundbecks estimat basert på data fra IMS for alle indikasjonene, ikke bare bipolar lidelse type I. Flere eksperter anførte overfor Lundbeck at risperidon i liten grad brukes for behandling av bipolar lidelse, derfor ble dets markedsandel antatt å være lik null og fordelt likt blant de andre preparatene.

### 3.1.6.5 Produksjonsvirkninger

I analysene antas det at alle behandlingene fører til like produksjonsvirkninger, både når det gjelder reduksjon av sykefravær og økt produksjon på arbeidsplass. Dermed påvirkes forskjellene i kostnadene mellom de ulike behandlingene ikke. På grunn av dette velger Legemiddelverket å se bort fra disse virkningene i refusjonsvurderingen.

## 3.2 Resultater

Nedenfor vises resultatene i monoterapi- og kombinasjonsanalysen hver for seg. For begge analyser vises det bare behandlingkostnadene (dvs. summen av legemiddelkostnader og behandling av bivirkningene), siden alle de andre kostnader (besøk hos DPS,

sykehusinnleggelse, tester og analyser, produksjonsvirkninger, osv) antas å være like for alle behandlingsgruppene.

### 3.2.1 Monoterapianalyse

Nedenfor vises resultatene etter 12 ukers og etter 52 ukers behandling. Hovedvekten i diskusjonen av resultatene vil bli lagt på resultatene for 52 uker.

**Tabell 13: Resultater etter 12 og 52 uker, monoterapianalysen**

	<b>Asenapin</b>	<b>Aripiprazol</b>	<b>Kvetiapin</b>
<b>≤ 12 uker</b>			
<b>Behandlingskostnader (kr)</b>	<b>5 796</b>	<b>6 216</b>	<b>2 083</b>
Legemiddelkostnader (kr)	5 385	5 675	1 582
Behandling av bivirkninger (kr)	411	541	500
<b>52 uker</b>			
<b>Behandlingskostnader (kr)</b>	<b>22 864</b>	<b>24 945</b>	<b>9 566</b>
Legemiddelkostnader (kr)	18 981	21 587	5 891
Behandling av bivirkninger (kr)	3 883	3 358	3 675

Tabellen viser at legemiddelkostnadene er den viktigste kostnaden, siden den utgjør over 90 % av samlede kostnader for både aripiprazol og asenapin, og ca. 60 % for kvetiapin. Aripiprazol er legemiddelet med høyeste samlede kostnader og legemiddelkostnader (hhv. 24 945 kr./år og 21 587 kr./år); asenapins kostnader er relativt like aripiprazols (22 864 kr./år og 18 981 kr./år), mens kvetiapin har de laveste kostnader av alle tre (9 566 kr./år og 5 891 kr./år).

Når det gjelder kostnader for behandling av bivirkninger er det små forskjeller mellom preparater, men rangeringen forandrer seg: asenapin har de høyeste kostnader (3 883 kr/år), kvetiapins er nest lavest (3 675 kr/år) og til slutt kommer aripiprazols (3 358 kr/år).

Følgende tabell viser kostnadene forbundet med behandling av de ulike bivirkningene i monoterapianalysen:

**Tabell 14: Årlige bivirkningskostnader, monoterapianalysen**

	<b>Asenapin (Kr)</b>	<b>Aripiprazol (kr)</b>	<b>Kvetiapin (kr)</b>
<b>Akatisi</b>	1 001,87	2 306,27	768,37

<b>Vektøkning</b>	2 874,65	1 047,21	2 902,25
<b>Søvnløshet</b>	6,71	4,66	4,76
<b>TOTAL</b>	<b>3 883,23</b>	<b>3 358,14</b>	<b>3 675,38</b>

Behandling av søvnløshet er veldig lite kostbar og det finnes nesten ikke forskjeller mellom preparater. Imidlertid er det store forskjeller ved behandling av akatisi, som er dyrest v/ behandling med aripiprazol (2 036 kr/år) og billigst v/ kvetiapin og asenapin (hhv. 768 og 1 001 kr/år). Ved behandling av vektøkning blir situasjonen helt annerledes: Kvetiapinbehandlingen medfører de høyeste bivirkningskostnader, 2 902 kr/år (ca. 1 % mer enn asenapin), mens aripiprazol medfører de laveste kostnader, 1 047 kr/år.

#### *Konklusjon*

Mens kvetiapins, asenapins og aripiprazols helseeffekter (både effekt på hovedparametrene og bivirkningsprofil) er likeverdige, samlede kostnadene v/ kvetiapin er vesentlig lavere enn for asenapin, som igjen er litt lavere enn aripiprazols.

#### *3.2.2 Kombinasjonsanalyse*

Nedenfor vises resultatene etter 12 ukers og etter 52 ukers behandling for kombinasjonsanalysen. Igjen, hovedvekten i diskusjonen av resultatene vil bli lagt på resultatene for 52 uker:

**Tabell 15: Resultater etter 12 og 52 uker, Kombinasjonsanalysen**

	<b>Asenapin</b>	<b>Aripiprazol</b>	<b>Kvetiapin</b>
<b>≤ 12 uker</b>			
<b>Behandlingskostnader (kr)</b>	<b>3 898</b>	<b>3 991</b>	<b>1 685</b>
Legemiddelkostnader (kr)	3 805	3 823	1 626
Behandling av bivirkninger (kr)	93	168	59
<b>52 uker</b>			
<b>Behandlingskostnader (kr)</b>	<b>29 433</b>	<b>32 616</b>	<b>13 419</b>
Legemiddelkostnader (kr)	27 240	31 333	11 185
Behandling av bivirkninger (kr)	2 193	1 284	2 234

Resultatene fra kombinasjonsanalysen er ganske like monoterapianalysens: Legemiddelkostnadene utgjør igjen den største kostnadspost for alle preparatene, mens aripiprazol fortsatt har de høyeste årlige legemiddel- og samlede kostnader, fulgt av asenapin og kvetiapin.

Det som skiller disse resultatene fra monoterapianalysens er at aripiprazol har de laveste årlige kostnader for behandling av bivirkninger (1 284 kr/ år), mens kvetiapins og asenapins er på samme nivå (hhv. 2 234 og 2 193 kr/år).

Følgende tabell viser kostnadene forbundet med behandling av bivirkninger i kombinasjonsanalysen:

**Tabell 16: Årlige bivirkningskostnader, kombinasjonsanalysen**

	<b>Asenapin</b>	<b>Aripiprazol</b>	<b>Kvetiapin</b>
<b>Akatisi</b>	301,27	1 135,54	0,00
<b>Vektøkning</b>	1 885,68	147,87	2 232,79
<b>Søvnløshet</b>	6,45	0,22	1,64
<b>TOTAL</b>	<b>2 193,39</b>	<b>1 283,64</b>	<b>2 234,43</b>

Bivirkningskostnader er nå lavere enn i monoterapianalysen, sannsynligvis pga. at doseringene i kombinasjonsanalysen er lavere enn i monoterapianalysen (se 3.1.5).

Videre koster søvnløshetsbehandlingen fortsatt veldig lite og det finnes nesten ingen forskjell på dette mellom preparater. Når det gjelder behandling av akatisi er aripiprazol dyrest (1 135 kr/år), mens det er billigst v/ kvetiapin og asenapin (hhv. 0<sup>4</sup> og 301 kr/år). Ved behandling av vektøkning medfører kvetiapinbehandlingen de høyeste bivirkningskostnader, 2 232 kr/år, så kommer asenapin med 1 885 kr/år, og til slutt aripiprazol med, 147 kr/år.

### *Konklusjon*

Til tross for at det finnes forskjeller mellom resultater for kombinasjons- og monoterapianalysen, er disse så små at konklusjonen forblir det samme, nemlig at kvetiapins, asenapins og aripiprazols helseeffekter er tilsynelatende likeverdige, mens at de samlede kostnadene for kvetiapin er vesentlig lavere enn for asenapin, som igjen er litt lavere enn for aripiprazol.

### 3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søkeren har for monoterapi- og kombinasjonsanalysene gjennomført en rekke en veis sensitivitetsanalyser for å sjekke hvordan endringer i ulike parametere påvirker resultatene. Parameterne søkeren har undersøkt er følgende:

- Sannsynlighetene for å oppleve bivirkninger
- Doseringsregimer for kvetiapin, aripiprazol og asenapin

---

<sup>4</sup> I kombinasjonsanalysen skiller det mellom ekstrapyramidale symptomer (EPS) og akatasi. Siden dataene søkeren brukte tyder på at kvetiapin medfører EPS, men ikke akatasi, blir det ikke behandlingskostnadene ved akatasi for kvetiapinpasientene.

### 3.3.1 *Sannsynlighetene for å oppleve bivirkninger, monoterapianalysen.*

Når det gjelder sammenligningen mellom asenapin og aripiprazol, viser det seg at analysens resultater er mest sensitive for endringer i odds ratio (OR) for akatysi og vektøkning etter 12 ukers behandling (i denne rekkefølgen). Konklusjonen forblir imidlertid den samme, altså at asenapin medfører noe lavere behandlingstkostnader enn aripiprazol etter et års behandling.

Analysens resultater i sammenligningen mellom asenapin og kvetiapin er mest sensitive for endringer i OR for vektøkning og akatysi, dvs. omvendt rekkefølge enn for sammenligningen mellom asenapin og aripiprazol. Konklusjonen fra base case-analysen endrer seg ikke, dvs. at asenapin medfører vesentlig høyere behandlingstkostnader enn kvetiapin.

### 3.3.2 *Sannsynlighetene for å oppleve bivirkninger, kombinasjonsanalysen.*

Når det gjelder sammenligningen mellom asenapin og aripiprazol, viser det seg at analysens resultater er mest sensitive for endringer i den 6 ukers OR for akatysi og de 6 ukers sannsynlighetene for å oppleve akatysi og vektøkning (i denne rekkefølgen) etter 6 ukers behandling. Resultatene endrer seg mest for endringer i den 6 ukers OR for akatysi. Konklusjonen forblir imidlertid uendret, altså at asenapin medfører lavere behandlingstkostnader enn aripiprazol etter et års behandling.

Analysens resultater i sammenligningen mellom asenapin og kvetiapin er mest sensitive for endringer i den 52 ukers OR for vektøkning og den 52 ukers sannsynligheten for å oppleve vektøkning med asenapin (i denne rekkefølgen). Konklusjonen fra base case-analysen endrer seg ikke, dvs. at kvetiapin fortsatt medfører vesentlig lavere behandlingstkostnader enn asenapin.

### 3.3.3 *Doseringsregimer*

I klinisk praksis kan de brukte doseringene for asenapin, aripiprazol og kvetiapin være ulike fra doseringene i studiene. Søkeren har derfor undersøkt sensitiviteten til resultatene mhp. doseringer ved å benytte to alternative doseringsregimer, en basert på DDD og en annen på danske ekvipotente doser.

Resultatene endret seg lite i både monoterapi- og kombinasjonsanalysene, noe som styrker konklusjonen om at kvetiapins, asenapins og aripiprazols helseeffekt er likeverdige samt at samlede kostnadene v/ asenapin er noe lavere enn aripiprazols.

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Samtlige antipsykotika som er undersøkt ved akutt mani og blandet episode har vist bedre effekt enn placebo. Ingen studier har vist at enkelt preparat i gruppen atypiske antipsykotika er bedre enn de andre for å dempe symptomene og for å opprettholde psykososial funksjon hos pasienter med maniske episoder (6). Det er større forskjeller i bivirkningsprofil som det må tas hensyn til ved valg av terapi til individuell pasient enn i effektstørrelse på antimanisk respons. I utkastet til norske retningslinjer for behandling av bipolare lidelser antas at den antimaniske effekten er sammenliknbar og synes å være en gruppeeffekt.

I søknaden er pasientpopulasjonen avgrenset til personer med bipolar lidelse type I med maniske eller blandete episoder som ikke opplever tilfredsstillende effekt eller opplever uakseptable bivirkninger ved bruk av olanzapin, aripiprazol eller kvetiapin. Søkeren har dokumentert gjennom kliniske studier med direkte sammenligning mot olanzapin, og indirekte sammenligninger mot kvetiapin og aripiprazol at asenapin har tilsvarende effekt på maniske symptomer ved akutt behandling av bipolar lidelse type 1 (YMRS skala). Dette gjelder både for asenapin brukt som monoterapi eller gitt i kombinasjonsbehandling med litium eller valproat. Antagelsen om effektlikeverdighet ligger til grunn for utført helseøkonomisk analyse. Det er ikke vist likeverdighet i sikkerhet ved bruk av antipsykotika pga. ulikheter i bivirkningsprofil, men ikke heller forskjeller i livskvalitet pga. dette.

Videre tyder resultatene i søkerens analyser på at Sycrest er kostnadseffektivt sammenlignet med aripiprazol både v/ monoterapi- og i kombinasjonsbehandling under forutsetning av likeverdig symptomrespons for asenapin og aripiprazol og at behandlingens kostnader (dvs. summen av legemiddelkostnader og behandling av bivirkningene) for asenapin er lavere enn for aripiprazol. Legemiddeldøgnkostnadene er avgjørende for dette regnestykket. For at Sycrest skal forbli et kostnadseffektivt alternativ til aripiprazol er det avgjørende at legemiddeldøgnkostnadene for Sycrest ligger til enhver tid på samme nivå som for aripiprazol, eller lavere.

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at forskrivningsmønsteret til atypiske antipsykotika i behandlingen av bipolare lidelser type 1 *ikke* vil endre seg vesentlig ved introduksjon av asenapin. Sycrest bør være et alternativ forbeholdt pasienter som ikke responderer på behandlingen, eller som opplever uakseptable bivirkninger av behandlingen med andre atypiske antipsykotika.

#### 4.2 Refusjon gis med vilkår

Asenapin er sannsynligvis ikke kostnadseffektiv i konkurransen med generisk kvetiapin og olanzapin pga. mye høyere behandlingstkostnader. Dette gjenspeiles i vilkår for refusjonen, vilkår 173, som bør sikre riktig bruk av asenapin. Behandling refunderes når pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt eller har fått uakseptable bivirkninger av minst ett av følgende legemidler: *olanzapin, quetiapin eller risperidon*. Dette skal dokumenteres i journalen.

De faglige kriteriene i legemiddelforskriften er oppfylt, og følgelig konkluderer Legemiddelverket med at asenapin (Sycrest) er refusjonsverdig for behandling av bipolare lidelser type 1, gitt foreliggende dokumentasjon og pris.

### 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Etter forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) § 14-15 (Krav til kostnad for folketrygden) skal ikke forhåndsgodkjent refusjon innvilges uten Stortingets samtykke, dersom dette vil lede til en utgiftsvekst for folketrygden som årlig overstiger 5 millioner kroner (den såkalte bagatellgrensen). Tabellen nedenfor viser søkerens beregninger av de budsjettmessige konsekvensene ved opptak av Sycrest på refusjonslisten:

**Tabell 17: Budsjettmessige konsekvenser ved opptak av Sycrest på refusjonslisten**

	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Sycrest u/ refusjon</b>	74 840 369	75 906 143	76 984 875	78 076 715	79 181 812
<b>Sycrest m/ refusjon</b>	74 959 933	76 872 507	79 181 590	80 665 946	82 295 978
<b>Forskjell i kroner</b>	119 564	966 364	2 196 715	2 589 231	3 114 167

Beregningene er basert på følgende antagelser:

- Prevalensraten for bipolarlidelse type I (BD-I) i Norge er på 0,9 % av hele den norske befolkningen
- 76 % av BD-I-pasientene vil få behandling
- Compliance-raten for pasientene som får behandling vil være på 84 %.
- Behandlingens varighet er på seks måneder.
- Alle pasientene vil behandles med atypiske antipsykotika.
- Doseringen for asenapin, aripiprazol og kvetiapin tilsvarer doseringen brukt i kostnadsminimeringsanalysen (se 3.1.6.1)
- Preparatenes markedsandeler for BD-I er like markedsandelene for alle indikasjoner.
- Sycrest (asenapin) tar like markedsandeler fra de andre, konkurrerende virkestoffene i både monoterapi- og kombinasjonsbehandlingsmarkedene, dvs.: Risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon og aripiprazol.
- Det benyttes gyldige priser fra 1. mars, 2012.



Budsjettsberegningene viser at opptaket av Sycrest (asenapin) på refusjonslisten vil medføre merkostnader i legemiddelbudsjettet på ca. 3,1 millioner kroner i det femte året etter innvilget refusjon (2016), dvs. under bagatellgrensen på fem millioner.

Søknaden om refusjon for Sycrest (asenapin) oppfyller vilkårene i legemiddelforskriftens § 14-15 første ledd og kan dermed innvilges av Legemiddelverket.

## 6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at Sycrest (asenapin) oppfyller faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til behandling av bipolar lidelse type I under gitte forutsetninger (se tabellen nedenfor). Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er Sycrest (asenapin) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av moderate til alvorlige maniske episoder hos voksne pasienter med bipolar lidelse type I.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-73	Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse		173	-F3	Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse	173
<u>Vilkår:</u>						
173	Behandling refunderes når pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt eller har fått uakseptable bivirkninger av minst ett av følgende legemidler: olanzapin, kvetiapin eller risperidon. Dette skal dokumenteres i journalen					

Statens legemiddelverk, 8-02-2012

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Krystyna Hviding  
seniorrådgiver

Enrique Jiménez  
forsker

## REFERANSER

1. Kringlen E. Psykiatri. 9 utg. ed: Gyldendal; 2008 2008.
2. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *The American journal of psychiatry*. 2001;158(7):1091-8. Epub 2001/06/30.
3. Legemiddelhåndboka. Available from: [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no).
4. Larsen JK, Porsdal V, Aarre TF, Koponen HJ, Aarnio J, Kleivenes OK. Mania in the Nordic countries: patients and treatment in the acute phase of the EMBLEM study. *Nordic journal of psychiatry*. 2009;63(4):285-91. Epub 2009/01/14.
5. Larsson S, Lorentzen S, Mork E, Barrett EA, Steen NE, Lagerberg TV, et al. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *Journal of affective disorders*. 2010;124(1-2):174-7. Epub 2009/11/26.
6. Helsedirektoratet. Nasjonale faglege retningslinjer for utgreiing og behandling av bipolare lidingar - utkast 2011.
7. Statens I. Preparatomtale (SPC): Sycrest 2011.
8. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar disorders*. 2009;11(8):815-26. Epub 2009/10/17.
9. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2010;122(1-2):27-38. Epub 2010/01/26.
10. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *Journal of affective disorders*. 2010;126(3):358-65. Epub 2010/06/12.
11. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J. Asenapine as Adjunctive Treatment for Acute Mania Associated With Bipolar Disorder: Results of a 12-Week Core Study and 40-Week Extension. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(1):46-55. Epub 2011/12/27.
12. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(2):375-89. Epub 2010/10/29.
13. Fennema HS, B. Karson, C et al. . Efficacy of asenapine in bipolar disorders as monotherapy and adjunct therapy compared with other atypical antipsychotics based on meta-analysis og place-controlled trials. American Collage of Neuropsychopharmacology Annual Meeting 20102010.

14. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2005;187:235-42. Epub 2005/09/02.
15. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;194(1):40-8. Epub 2009/01/02.
16. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(12):1218-26. Epub 2003/12/10.
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91. Epub 1997/06/01.
18. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005;15(5):573-85. Epub 2005/09/06.
19. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(11):1079-88. Epub 2003/11/12.
20. EMA: Guidance document in bipolar disorder. April 2001.
21. EMA: European Medicines Agency: Sycrest CHMP Assessment report 2010.
22. McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(4):744-55. Epub 2010/06/16.
23. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of affective disorders*. 2008;109(3):251-63. Epub 2008/06/27.
24. Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, Paulsson B, Vagero M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *International clinical psychopharmacology*. 2007;22(4):212-20. Epub 2007/05/24.
25. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *The American journal of psychiatry*. 2009;166(4):476-88. Epub 2009/03/18.
26. Bremnes Rea. Aktivitetsmål og enhetskostnader for psykisk helsevern i Helse Midt-Norge RHF. SINTEF. 2009.