



Janssen-Cilag AS
Postboks 144
1325 LYSAKER

Deres ref.: Dana Enkusson	Dato: 15.09.2016	Vår ref.: 16/06931-3	Seksjon/saksbehandler: Seksjon for metodevurdering og refusjon/Rita Hvalbye/Ashkan Kourdalipour
-------------------------------------	----------------------------	--------------------------------	---

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 25-05-2016 om forhåndsgodkjent refusjon av depotinjeksjonsvæsken, paliperidon (Trevicta) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er paliperidon (Trevicta) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter som er klinisk stabile på paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-72	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse		-F2	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse	

Vilkår:

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



14.09.2016

16/06931-3

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 2 av 10

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 556818, 499628, 456623, 444201.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 01-10-2016. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Schizofreni

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse, psykose, som preges av hallusinasjoner og vrangforestillinger, og som fører til sosial tilbaketrekning og svekket sosial funksjon. Sykdommen er preget av perioder hvor pasienten er ute av stand til å skjelve mellom virkelighet og egne forestillinger. Sykdommen debuterer ofte i 15-30 års alderen og dødeligheten er om lag 2,5 ganger høyere enn normalbefolkningen. Pasientpopulasjonen er imidlertid svært heterogen. I den ene enden er pasienter med tidlig sykdomsdebut, redusert kognitiv funksjon og med lite utviklede sosiale ferdigheter hvor forløpet er preget av langvarig alvorlig sykkelighet og omfattende behov for hjelp. I den andre enden av finnes pasienter med høy debutalder, god premorbid sosial funksjon, begrenset symptomatologi til hovedsakelig vrangforestillinger og dermed langt mindre invalidiserende forløp [1].

Schizofreni er forbundet med betydelige påkjenninger, både for pasientene, deres familier og for samfunnet for øvrig. Den årlige insidensen er lav; om lag 7 – 15 per 100 000 innbyggere. Likevel anslås det at om lag 10 % av alle uføretrygdede i Norge har schizofreni. Årsakene til schizofreni er ikke klarlagt. Forholdet mellom arv og miljø er gjenstand for intens forskning, og omfatter bl.a. genetiske markører og pre-, peri- og postnatale forhold av fysisk og psykologisk art. Forløpet ved schizofreni varierer. Om lag 25 % har kun én sykdomsepisode, mens 25 % får et kronisk, livslangt forløp. De resterende 50 % har et forløp mellom disse to ytterpunkter [2].

Legemiddelverket vurderer at det faglige kriteriet med hensyn til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt. Dette basert på tilsvarende vurderinger av



relevant pasientpopulasjon for andre legemidler som i dag er inkludert i blåreseptordningen (§2).

Behandling

Behandlingen av schizofreni er en kombinasjon av medikamentell behandling og ikke-medikamentell behandling som samtalerterapi og psykososiale tiltak. Målet er utsettelse av tilbakefall og rehabilitering til et selvstendig liv i størst mulig grad.

Det skilles mellom førstegenerasjonsmidler (typiske antipsykotika) med sterk D2-reseptor antagonisme (haloperidol, zucloperthixol, chlorpromazin, perphenazin m.fl.) og annengenerasjonsmidler (atypiske antipsykotika) som i tillegg er potente 5-HT₂- reseptor antagonister (clozapin, olanzapin, sertindol, risperidon, paliperidon).

Medikamentell behandling med antipsykotika er forbundet med en rekke bivirkninger [3] Det antas videre at omkring halvparten av schizofrenipasientene ikke har sykdomsinnsikt. Begge disse aspektene er trolig medvirkende årsaker til svært lav etterlevelse hos pasientgruppen. Kun om lag halvparten av schizofrenipasientene tar legemidler som forskrevet av legen. [4]

Behandling med depotformuleringer av antipsykotika

Det er flere potensielle fordeler med depotinjeksjoner (LAI) i behandlingen av schizofreni. Virkestoffet frigjøres langsomt og jevnt over tid, og sikrer stabil konsentrasjon som resulterer i økt toleranse. Enkelte pasienter kan redusere dosen noe, hvilket kan redusere risikoen for bivirkninger. Det er dessuten vist at antipsykotiske depotinjeksjoner øker etterlevelsen av behandlingen og dette minsker faren for sykehusinnleggelse sammenlignet med peroral behandling med tilsvarende virkestoff. Alle pasienter der langtidsbehandling med antipsykotiske legemidler er indisert, er i utgangspunktet kandidater for depotinjeksjoner [4].

Behandling med paliperidon (Trevicta)[5]

Paliperidonpalmitat (long acting injection – LAI (PP3M)) et depotinjeksjonspreparat til bruk hver 3. måned, er indisert til vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter som er klinisk stabile på paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden.

Paliperidon blokkerer selektivt monoamineffekter og har andre farmakologiske egenskaper enn tradisjonelle antipsykotika. Paliperidon bindes sterkt til serotonerge 5-HT₂- og dopaminerge D₂-reseptorer, og blokkerer også alfa 1-adrenerge reseptorer og i litt mindre grad H₁-histaminerge og alfa 2-adrenerge reseptorer. Den farmakologiske aktiviteten til (+)- og (-)-enantiomerene til paliperidon er kvalitativt og kvantitativt like.

Trevicta en gang hver 3. måned kan erstatte Xepilon som gis månedlig. Trevicta skal startes opp i stedet for neste planlagte dose av paliperidon injeksjonspreparat (Xepilon) til bruk én gang i måneden (\pm 7 dager). Trevicta-dosen skal baseres på forrige dose med paliperidon



injeksjonspreparat (Xepilon) til bruk én gang i måneden, ved å benytte en 3,5 ganger høyere dose som vist i tabellen under:

Tabell 1: Trevicta-doser for pasienter behandlet adekvat med paliperidon injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden.

Paliperidon injeksjonspreparat (Xepilon) til bruk én gang i måneden.	Trevicta-dosen.
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Bivirkninger

De hyppigst observerte bivirkningene rapportert hos $\geq 5\%$ av pasientene i to dobbeltblindede, kontrollerte kliniske studier av Trevicta var vektøkning, øvre luftveisinfeksjon, angst, hodepine, søvnløshet og reaksjon på injeksjonsstedet[5].

Komparator

Trevicta er indisert til vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter som er klinisk stabile på paliperidonpalmitat injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden (Xeplion). Dette vil i praksis si at det kun er pasienter som i dag står på Xeplion som er aktuelle for behandling med Trevicta.

Xeplion injeksjon gis 1 gang i måneden. Anbefalt oppstart av behandlingen med Xeplion er en 150 mg dose på behandlingsdag 1 og 100 mg én uke senere (dag 8). Den anbefalte månedlige vedlikeholdsdosen er 75 mg, men bruken tilpasses individuelt (25 til 150 mg) basert på den enkelte pasients toleranse og/eller effektivitet. Overvektige eller svært overvektige pasienter kan kreve doser i det øvre området. Justering av vedlikeholdsdosen kan gjøres månedlig [5].

Xeplion fikk forhåndsgodkjent refusjon i 2011 og Statens legemiddelverk konkluderte i refusjonsrapporten med at Xeplion var kostnadseffektiv gitt dagens priser for behandling med Xeplion [6].

Legemiddelverket er enig med søker i at Xeplion er riktig komparator.

Klinisk dokumentasjon [7]

Effekt og sikkerhet av Paliperidonpalmitat er dokumentert i en langtids, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsstudie, og en langtids, dobbeltblindet «non-inferiority» - studie med aktiv kontroll. I begge studier var primært endepunkt basert på tilbakefall (Figur 1).



Figur 1: Oversikt over kliniske studier for Trevicta.

Studie	Design	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Utfallsmål
PYS-1005 (fase I)	Randomisert, enkeltdose, åpen parallellgruppe, multisenterstudie	Pasienter med schizofreni	Paliperidon injeksjonspreparat i ulike styrker og formuleringer		Farmakokinetikk, sikkerhet og toleranse
PYS-3011	Langtids, dobbeltblindet «non inferiority» studie	N=1429 akutt syke pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni	Paliperidon injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, eller bytte til Trevicta med 3,5 ganger dosen	Xeplion (Paliperidon) og placebo	Tid til første tilbakefall
PYS-3012 (fase III)	Langtids, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsstudie	N=506 pasienter som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni	Trevicta (n = 160) eller placebo (n = 145) hver 3. måned	Placebo	Tid til første tilbakefall

PYS-3011-studien

I denne «non-inferiority»-studien ble 1429 akutt syke forsøkspersoner som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni inkludert i den åpne fasen, og behandlet med paliperidon injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden i 17 uker. Av forsøkspersoner som oppfylte randomiseringskriteriene i uke 14 og 17, ble 1016 randomisert i forholdet 1:1 til å enten fortsette med månedlige injeksjoner med paliperidon injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden, eller bytte til Trevicta. Forsøkspersonene fikk Trevicta én gang hver 3. måned og placebo injeksjonspreparat de andre månedene for å opprettholde blindingen. Studien strakk seg over 48 uker.

Resultater

Studiens primære endepunkt var prosentandel av forsøkspersoner som ikke hadde fått tilbakefall på slutten av den 48-uker lange dobbelt blindede fasen. Forskjellen (95 % CI) mellom behandlingsgruppene var 1,2 % (-2,7 %, 5,1 %) og oppfylte «non-inferiority»-kriteriene-basert på en margin på -10 %. Median tid til tilbakefall i de to gruppene kunne ikke anslås på grunn av lav prosentandel av forsøkspersoner med tilbakefall. Alt i alt ble det konkludert med at behandling med Trevicta var non-inferior til (ikke dårligere enn) paliperidon injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden.

PYS-3012-studien

I den randomiserte langtids-seponeringsstudien ble 506 voksne forsøkspersoner som oppfylte

DSM-IV-kriteriene for schizofreni inkludert i den åpne overgangsfasen, og behandlet med fleksible doser av paliperidon injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden administrert i deltoid- eller glutealmuskelen (50-150 mg) i 17 uker. Totalt 379 forsøkspersoner fikk så en enkeltdose av Trevicta i deltoid- eller glutealmuskelen i den åpne stabiliseringsfasen (dosen var 3,5 ganger den siste dosen av paliperidon til bruk én gang i måneden). Forsøkspersoner som ble ansett klinisk stabile på slutten av stabiliseringsfasen på 12 uker ble randomisert 1:1



til Trevicta eller placebo i en dobbeltblindet fase med varierende varighet, Trevicta (N=160) eller placebo (N=145).

Resultater

Primært endepunkt i studien var tid til første tilbakefall. En forhåndsplanlagt interimanalyse som ble gjennomført når 283 forsøkspersoner hadde blitt randomisert og 42 tilfeller av tilbakefall var observert, viste statistisk signifikant lengre tid til tilbakefall ($p < 0,001$) hos forsøkspersoner behandlet med TREVICTA sammenlignet med placebo. 23 prosent av forsøkspersonene i placebogruppen opplevde tilbakefall sammenlignet med 7,4 % av forsøkspersonene i Trevicta-gruppen. Studien ble stoppet før tiden på bakgrunn av overlegen effektforskjell i favør av Trevicta.

Legemiddelverket mener at effekt av Trevicta er dokumentert i en pasientpopulasjon som er relevant i norsk klinisk praksis. Sammenligningsalternativet – månedlig dosert paliperidon injeksjon, er relevant. Dosering av paliperidon i både intervensjon og komparatorbehandling i studien var i henhold til preparatomtalen. Utfallsmål for effektdata er målt med validerte instrumenter og anerkjente utfallsmål for sykdomsprogresjon innen terapiområdet.

Legemiddelverket anser at Trevicta har en godt dokumentert klinisk effekt i en relevant pasientpopulasjon.

Helseøkonomisk analyse

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor legemiddelkostnader og administrasjonskostnader for Trevicta er sammenlignet med tilsvarende kostnader for andre depotinjeksjoner på markedet. Legemiddelverket er enige med søker i at Xeplion er den mest relevante komparatoren, og godtar tilnærmingen på bakgrunn av innsendt effektdokumentasjon som viser non-inferiority mellom paliperidon administrert månedlig (Xeplion) og hver 3. måned (Trevicta). Anbefalt dosering i den helseøkonomiske sammenligningen er basert på preparatomtalene, og satt til henholdsvis en injeksjon av Xeplion en gang i måneden og en injeksjon av Trevicta hver 3. måned (hos pasienter som har oppnådd adekvat sykdomskontroll med paliperidon injeksjonspreparat til bruk én gang i måneden).

Legemiddelkostnader for ekvivalente styrker av Xeplion og Trevicta, er vist i Figur 2.

Figur 2: Sammenligning av legemiddelkostnader for Xeplion og Trevicta

Ekvivalente styrker Xeplion/Trevicta	Maks AUP Xeplion	Maks AUP Trevicta	Pris per måned (AUP) Xeplion	Pris per måned (AUP) Trevicta
50 mg/ 175 mg	2415,80	7162,30	2415,80	2387,40
75 mg/263 mg	3325,40	9891,30	3325,40	3297,10
100 mg/350 mg	4098,30	12 209,90	4098,30	4069,90
175 mg/525 mg	5737,80	17 125,50	5737,80	5708,50

På bakgrunn av overstående tabell har Legemiddelverket valgt å utelate administrasjonskostnader fra analysen.



14.09.2016

16/06931-3

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 7 av 10

Janssen viser i sin søknad til at Trevicta også har lavere legemiddelkostnader enn de andre depotinjeksjonene på markedet med unntak av risperidon (Risperdal Consta), men heller ikke her er forskjellen stor. Dersom administrasjonskostnader inkluderes, er Trevicta kostnadsbesparende i alle tilfeller.

Legemiddelverket mener at det faglige kriteriet om at behandlingseffekten av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til kostnadene ved bruk av legemidlet er oppfylt.

Oppsummering

Trevicta er en ny depotformulering av paliperidon injeksjon til behandling av schizofreni som muliggjør dosering hver 3. måned hos pasienter som er stabilisert på månedlige paliperidon injeksjoner (Xepion). Effekt og sikkerhet er sammenlignbar. Janssen har på bakgrunn av resultater fra non-inferiority studie levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor kun legemiddel- og administrasjonskostnader inngår. Legemiddelverket er enige i valget av komparator og støtter kostnadsminimeringstilnærmingen, men har valgt å kun inkludere legemiddelkostnader i sin analyse, da disse i seg selv er lavere for omsøkt preparat enn for komparator.

Det er en viktig forutsetning at Trevicta har lik eller lavere pris for 12 måneders vedlikeholdsbehandling enn tilsvarende komparatorbehandling for å forbli et kostnadseffektivt alternativ.

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

Budsjettkonsekvenser

Direkte legemiddelkostnader for Trevicta er lavere enn for Xepion. Videre vil det være kostnadsbesparelser knyttet til administrasjonen av legemiddelet, siden Trevicta administreres fire ganger i året, mens Xepion administreres 12 ganger i løpet av et år.

Legemiddelverket antar at Trevicta vil ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for Xepion og at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Trevicta vil medføre en besparelse for Folketrygdens budsjett. Legemiddelverket har ikke tatt med administrasjonskostnader i beregningen, men inklusjon av disse vil medføre en ytterligere besparelse.

Legemiddelverket mener at å innvilge generell refusjon for Trevicta ikke vil medføre et salg som er over bagatellgrensen.



14.09.2016

16/06931-3

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 8 av 10

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se melding om rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 08-08-2016. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 38 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
seksjonssjef



14.09.2016

16/06931-3

Seksjon for metodevurdering og refusjon/ Rita
Hvalbye

side 9 av 10

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde



Referanser

1. Norsk Legemiddelhandbok. *Schizofreni*. 2015; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8421/?ids=8422#i8422>.
2. Johannessen, J.O., *Schizofreni-omfang og betydning*. TIDSSKRIFT-NORSKE LAEGEFORENING, 2002. **122**(20): p. 2011-2014.
3. Helsedirektoratet, *Nasjonalt faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser*. 2013.
4. Høiseth, G. and H. Bentsen, *Legemidler i praksis-Bruk av antipsykotiske depotinjeksjoner*. Tidsskrift for den Norske Laegeforening, 2012. **132**(3): p. 301.
5. Statens legemiddelverk. *Preparatomtalen til Trevicta*. 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004066/WC500180640.pdf.
6. Statens legemiddelverk. *Refusjonsrapport paliperidon palmitat (Xeplion)*. 2011; Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Xeplion_schizofreni_2011.pdf.
7. European Medicines Agency, *Assessment report Trevicta*. 2016.