

Refusjonsrapport

Paliperidon palmitat (Xeplion) til
vedlikeholdsbehandling av schizofreni.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

19-12-2011

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

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

OPPSUMMERING

Formål:

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

Xeplion

Xeplion (paliperidon palmitat) er en depotinjeksjon av paliperidon (LAI), en aktiv metabolitt av risperidon, og tilhører gruppen atypiske antipsykotika.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Xeplion er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon. Xeplion kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling.

Bakgrunn:

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekking og svekket sosial fungering. Pasienter med schizofreni kan ha vanskeligheter med å følge et doseringsregime, både på grunn av manglende sykdomsinnsikt, evne eller vilje. Dette kan bedres med depotinjeksjoner. Per i dag finnes det to andre antipsykotika som depotinjeksjoner (Long Acting Injectabile-LAI): risperidon (Risperdal Consta) og olanzapin (ZypAdhera). Alle de tre LAI preparatene gis som intramuskular injeksjon, men det er forskjeller i hyppigheten av doseringer og krav til oppbevaring av legemidler og oppfølging av pasienter etter administrasjonen. Xeplion synes å være mer brukervennlig ved at injeksjonen kan oppbevares i romtemperatur, administreres kun 1 gang per måned, og det ikke er behov for oppfølging post injeksjon.

Det søkes om generell refusjon for behandling av pasienter med schizofreni for pasientpopulasjonen som tilsvarer hele indikasjonsområdet. Både ZypAdhera og Risperdal Consta har forhåndsgodkjent refusjon.

Dokumentasjon

Effektdokumentasjon bygger på resultater fra placebokontrollerte randomiserte kliniske studier av god kvalitet og med oppfølgingsstid i inntil 2 år. Søkeren har vist at Xeplion har bedre effekt enn placebo på reduksjon av symptomer ved schizofreni og forebygging av tilbakefall i relevant populasjon. Komparativ effektdata består av tre randomiserte placebokontrollerte studier med direkte sammenligning mot risperidon: PSY-3002; PSY-3006, PSY 3008. To av de tre studiene viste at effekten av paliperidon er likeverdig med

risperidon LAI formulering (Risperdal Consta) på reduksjon av symptomer ved schizofreni (PSY-3006, PSY 3008). Dokumentasjon for effektivitet med olanzapin bygger på analyse av indirekte sammenligninger og er beheftet med større usikkerhet. Legemiddelverket har vurdert at effekten av Xeplion er likeverdig med Risperdal Consta og sannsynligvis også med ZypAdhera.

Søkeren har utført en kostminimeringsanalyse der effektstørrelse på symptomreduksjon antas å være lik for Xeplion og for begge komparatorer: Risperdal Consta og ZypAdhera. Kostnadene av behandlingen er satt lik eller lavere enn komparatorens. Analysen har et samfunnsperspektiv. Hovedutfallsmålet i analysen er netto kostnadsbesparelser og ressursbesparelser.

Resultat

Behandling med Xeplion er kostnadsminimerende og dermed kostnadseffektiv gitt dagens priser for behandling med Xeplion og for komparatorer. Forskjellen i behandlingstkostnader drives primært av sparte kostnader knyttet til administrasjon av legemidler og i liten grad av legemiddelkostnader. Legemiddelkostnader for ekvivalente døgndoser av Risperdal Consta og Xeplion er tilnærmet like per i dag. Det er en viktig forutsetning at Xeplion har lik eller lavere pris for 12 måneders vedlikeholdsbehandling enn tilsvarende komparatorbehandling for å forbli et kostnadseffektivt alternativ.

Vedtak:

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

Refusjonsberettiget bruk: vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon. Xeplion kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling.

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: Ingen

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 SCHIZOFRENI	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 <i>Behandling med paliperidon (Xeplion)</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med komparator (risperidon eller olanzapin)</i>	9
2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PALIPERODON (XEPLION)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.1 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.1.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	14
2.1.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	15
2.1.3 <i>Oppsummering</i>	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV PALIPERIDON (XEPLION)	16
3.1 ANALYSE: METODE OG FORUTSETNINGER.....	16
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	17
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	17
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	17
3.1.4 <i>Komparator</i>	17
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	17
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	17
3.2 RESULTATER AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	20
3.3 OPPSUMMERING	21
4 DISKUSJON	21
REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	21
4. BUDSJETTKONSEKVENSER	23
4.1 BUDSJETTANALYSEN	23
5 KONKLUSJON	26
REFERANSER	28

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Janssen- Cilag AS

Preparat: Xepilion

Virkestoff: Paliperidon palmitat

Formulering: prolonged release suspensjon for injeksjon

Indikasjon: Xepilion er indisert for vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon. Xepilion kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling.

ATC-nr: N05AX13

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 15-06-2011
Saksbehandling startet: 22-06-2011

Vedtak fattet: 19-12-2011

Saksbehandlingstid: 180 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Schizofreni

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekking og svekket sosial fungering. Sykdommen er preget av perioder hvor pasienten er ute av stand til å skjelne mellom virkelighet og egne forestillinger. Sykdommen har varierende forløp og alvorlighetsgrad. Schizofreni rammer begge kjønn like hyppig og begynner ofte i 15-30 års alderen. Lidelsen medfører redusert evne til å ta vare på seg selv personlig og økonomisk og forårsaker store belastninger for pasienten og pårørende. De fleste pasienter blir avhengig av offentlig helsehjelp og/ eller familie for å mestre tilværelsen. Symptomer som er typiske for schizofreni inndeles i to hovedkategorier: positive symptomer som omfatter psykoser, hallusinasjoner, vrangforestillinger, forvirring og negative symptomer med apati, rastløshet, depresjon og konsentrasjonsvansker. Livstidsrisikoen er på 5-10 %. Pasientene ofte ikke vil erkjenne sin sykdom og behovet for behandling. Pasienter med schizofrenidiagnose har ofte i tillegg andre psykiske lidelser slik som tvangslidelser, depresjoner og panikkidelser. Omlag 5-10 % begår selvmord.

I Norge har vi til en hver tid 12-16 000 personer diagnostisert med schizofreni. Sykdommen debuterer ofte som et psykotisk gjennombrudd som i de fleste tilfeller krever sykehusinnleggelse.

1.2 Behandling

Behandlingen av schizofreni består av medikamentell og ikke medikamentell behandling som samtalerterapi og psykososiale tiltak. Målet er best mulig rehabilitering og utsettelse av tilbakefall.

Antipsykotisk medisin

Det skilles mellom førtsegenerasjonsmidler (*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. Typiske antipsykotika har noe ulik bivirkningsprofil avhengig av doseringen og selv om grensen er flytende. Lavdosepsykotika (≤ 10 mg/døgn) har en sterk antidopaminerg effekt og gir ofte akutte ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) mens høydoseantipsykotika (≥ 100 mg/døgn) er forbundet med sedasjon, vektøkning og blodtrykksfall mens forekomst av EPS er noe lavere. Atypiske antipsykotika gir færre motoriske bivirkninger og har lavere forekomst av psykiske bivirkninger enn typiske antipsykotika. De har en gunstigere effekt

på kognitivfunksjon og som oftest tolereres bedre av pasientene. Det er denne gruppen antipsykotika som vanligvis er førstevalget ved behandling av schizofreni.

Behandling med depotformuleringer av antipsykotika

Det antas at omkring halvparten av de med schizofreni ikke har sykdomsinnsikt. Dette kombinert med bivirkninger er sannsynligvis grunnen til at bare om lag halvparten av pasientene tar medisiner slik som foreskrevet. Til tross for dette er det relativt begrenset utvalg av antipsykotika i depotformuleringer. Det er følgende typiske antipsykotika: flupentiksol, haloperidol og zuklopentiksol, og tre atypiske antipsykotika: risperidon, olanzapin og paliperidon som er tilgjengelig i form av depottabletter eller som depotinjeksjoner (Long Acting Injectabile-LAI).

Det er flere potensielle fordeler med depotinjeksjoner (LAI) i behandlingen av schizofreni. Depotformuleringer frigjør virkestoffet langsomt og jevnt over tid og sikrer stabil konsentrasjon som resulterer i økt toleranse. Enkelte pasienter kan redusere dosen noe som medfører færre bivirkninger. LAI formuleringer skal tas kun 1-2 ganger per måned i motsetning til tabletter som må tas 1-2 ganger daglig og dette kan potensielt øke behandlingsetterlevelse (1). Utfordringen for LAI depotformuleringer i forhold til tabletter er mindre fleksibilitet med dosejusteringer for å finne optimal dosering. Det er heller ikke mulig å behandle med depotformuleringer pasienter som har behov for veldig høye doser (2). Norske klinikere anslår at om lag 30% av schizofrenipasientene kan være aktuelle for depotbehandling hvis forholdene legges til rette.

1.2.1 Behandling med paliperidon (Xeplion)

Paliperidon palmitat (long acting injection - LAI) er en depotinjeksjon av paliperidon som virker på serotonerge 5-HT₂- og dopaminerge D₂-reseptorer. Paliperidon tilhører gruppen atypiske antipsykotika og er en aktiv metabolitt av risperidon. Xeplion har i flere kliniske, placebokontrollerte studier vist reduksjon av symptomer av schizofreni ved akutt behandling, og forebyggende effekt ved langtidsbehandling (PANSS, funksjonsnivå, tid til relaps) (3). Non-inferiority studier mot risperidon (Risperdal Consta) har vist likeverdi effekt på reduksjon av symptomer av schizofreni (PANSS skåre).

Dosering: 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 (3).

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene av paliperidon i kliniske studier var insomni, forverring av symptomer, hodepine, vektøkning, reaksjoner på injeksjonsstedet, agitasjon, somnolens, akatisi, kvalme, forstoppelse, svimmelhet, skjelving, oppkast, infeksjon i øvre

luftveier, diaré og takykardi. Ekstrapyramidale reaksjoner forekom hos om lag 6 % av pasientene i kliniske studier. (3, 4)

Overgang til Xeplion

Ved bytte fra langtidsvirkende risperidon injeksjoner skal den første Xeplion-dosen administreres i stedet for neste planlagte risperidoninjeksjon og deretter administreres Xeplion en gang per måned. Det er ingen studier av direkte sammenligning mellom LAI formuleringer av paliperion og olanzapin (ZypAdhera). Søkeren oppgir følgende doser som tilsvarende:

Xeplion	Risperdal Consta	ZypAdhera
50 mg per måned	25 mg hver 2. uke	150 mg/ 2 uker 300 mg/ 4 uker
75 mg en gang per måned	37,5 mg hver 2. uke	210 mg/ 2 uker 405 mg/ 4 uker
100 mg en gang per måned	50 mg hver 2. uke	300 mg/2 uker

1.2.2 Behandling med komparator (risperidon eller olanzapin)

Søkeren har valgt å sammenligne Xeplion med to andre legemidler (long-acting injectable) i gruppen atypiske antipsykotika: risperidon (Risperdal Consta) og olanzapin (ZypAdhera). Begge legemidler administreres som intramuskulær injeksjon. Både risperidon og olanzapin har vist tilsvarende effekt på reduksjon av symptomer hos pasienter med schizofreni som Xeplion, men legemidlene har noe ulik bivirkningsprofil og doseringsregime. Tabellen under oppsummerer egenskaper ved de tre relevante LAI formuleringer i behandlingen av schizofreni basert på data fra SPC (3).

Tabell: Egenskaper antipsykotika

	Xeplion	Risperdal Consta	ZypAdhera
Indikasjon for • Akutt behandling • Vedlikeholdsbehandling	Ja Ja	Nei Ja	Nei Ja
Start dose	150 mg dag 1 og 100 mg dag 8	3 uker behandling med oral antipsykotika	Ulike doseringer inntil optimal dose i 2 mnd.
Vedlikeholdsbehandling - hyppighet	1 gang per måned	Hver 14. Dag	Hver 14 dag eller 1 gang per måned
Behov for observasjon etter injeksjon	Nei	Nei	Ja. Krever oppfølging av kvalifisert helsepersonell i 3 timer etter administrasjonen av injeksjon. pga. fare for PSDS
Injeksjonssted:	Intramuskulært: arm	Intramuskulært: arm	Intramuskulært:

Intramuskulært: arm (deltoid) eller sete (gluteal muskel)	(deltoid) eller sete (gluteal muskel)	(deltoid) eller sete (gluteal muskel)	sete (gluteal muskel)
Umiddelbar effekt	Ja	Nei. Nødvendig med 3 uker oral behandling i tillegg til injeksjon	Ja
Forskjell i individuell doserespons	Liten	Stor	Liten
Krav til oppbevaring i kjøleskap	Nei	Ja	Nei
Interaksjonspotensial	Liten	Moderat	Moderat
Bivirkningsprofil Risiko for:			
• PSDS syndrome (Post injection sedation and delirium syndrome)	Nei	Nei	Ja
• Nevrologiske symptomer	≥ 1/10: hodepine ≥1/100: dystoni, parkinsonisme, aktasi, dyskinesi, ekstrapyramidale forstyrrelser, somnolens, scvimmelhet	≥ 1/10: hodepine, parkinsonisme, akatisi ≥1/100:tardiv dyskinesi, dystoni ,dyskinesi, somnolens, svimmelhet	≥ 1/10: somnolens ≥1/100 svimmelhet,,dyskinesi, parkinsonisme, akatisi
• Hjertesykdommer	≥1/100 takykardi	≥1/100: takykardi, AV - blokkade	Nei
• Stoffskifte og ernærings sykdommer	≥1/100: vektøkning, hyperglykemi, økt nivå av triglycider	≥1/100: vektøkning, hyperglykemi, vektreduksjon,	≥1/100: vektøkning, hyperglykemi, forhøyede triglycider, glukosuri, økt appetitt ≥1/100: eosonofili
• Sykdommer i blod	Nei	≥1/100: anemi	
• Karsykdommer	≥1/100: hypertensjon	≥1/100: hypertensjon, hypotensjon	≥1/100: ortostatisk hypotensjon
• Psykiatriske lidelser	≥1/100: insomni	≥1/100: depresjon, søvnløshet, angst	≥1/100: nei

Oppsummering:

Schizofreni er en alvorlig kronisk sykdom med store konsekvenser for pasienten og pårørende. Sykdommen er forbundet med stor komorbiditet og økt risiko for suicidal atferd. Medikamentell behandling har som formål å dempe symptomer og utsette tilbakefall.

Krav til alvorlighet av sykdommen og behov for langvarig behandling i legemiddelforskriften er dermed tilfredstilt.

2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PALIPERODON (XEPLION)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Søkeren har levert oppsummert dokumentasjon fra effektstudier og sikkerhet og tolerabilitetsstudier for Xeplion. Disse studiene er placebokontrollerte. I tillegg presenteres resultater fra to non-inferiority studier mot risperidon (Risperdal Consta).

Akutt behandling av schizofreni

Placebokontrollerte studier

Fire randomiserte og placebokontrollerte studier med fast dose hos voksne innlagte pasienter med akutt tilbakefall viste at paliperidon reduserer positive og negative symptomer ved schizofreni (studier: PSY-3007; PSY-3003; PSY-3004; SCH-201) (5-8). Inkluderte pasienter oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni. De faste dosene av XEPLION i disse studiene ble gitt på dag 1, 8 og 36 i studien over 9 uker, og i tillegg på dag 64 i studiene over 13 uker. Det primære endepunktet for effekt ble definert som en reduksjon i totalskår på PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), som er et validert skåringsverktøy sammensatt av fem faktorer for å evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/opprørthet og angst/depresjon. Funksjonen ble evaluert ved bruk av PSP-skalaen (Personal and Social Performance Scale). PSP er en validert klinisk rangert skala som måler personlig og sosial funksjon i fire domener: sosialt nyttige aktiviteter (arbeid og studie), personlige og sosiale relasjoner, evne til å ta vare på seg selv og forstyrrende og aggressiv atferd.

Non-inferiority studie: Xeplion vs. Risperidon Consta

Det er utført en åpen studie med 452 pasienter med akutt schizofreni randomisert til to parallelle grupper behandlet med LAI formuleringer av paliperidon vs. risperidon. Studien er utført i Shanghai i Kina. Doseringen av Xeplion og Risperdal Consta var i tråd med anbefalinger i godkjent SPC. I oppstarten fikk pasientene 150 mg Xeplion etterfulgt av 100 mg injeksjon på dag 8. Deretter fikk de Xeplion som vedlikeholdsbehandling i fleksible doser på 50, 100 eller 150 mg en gang per måned. Risperdal Consta var gitt i fleksible doser på 25, 37,5 eller 50 mg annenhver uke sammen med oral risperidone (1-6 mg/dag). Primær utfallsmål i studien var endringer i PANNS skåre fra baseline i begge grupper. Resultater viser at Xeplion var non-inferior til Risperdal Consta i henhold til predefinert effektforskjell på PANNS. Det var ingen forskjell i forekomst av bivirkninger og type bivirkningsreaksjoner i studieperioden, men studien var ikke designet for å vise potensielle forskjeller (9).

- *Vedlikeholdsbehandling*

Effektdata for vedlikeholdsbehandling i søknaden er dokumentert gjennom placebokontrollert studie *PSY-3001(10, 11)*. Studier med aktiv komparator er utført som non-inferiority studier og viser komparativ effekt av Xeplion vs. Risperdal Consta på et definert utfallsmål (symptomreduksjon ved PANNS) (9, 12, 13).

Placebokontrollerte studier

Effekten av Xeplion for å opprettholde symptomatisk kontroll og utsette tilbakefall av schizofreni ble fastslått i en dobbeltblind, placebokontrollert langtidsstudie med fleksibel dose som omfattet 849 voksne (ikke eldre) forsøkspersoner som oppfylte DSM-IV-kriteriene for schizofreni (11). Denne studien inkluderte en 33-ukers åpen akutt behandlings- og stabiliseringsfase, en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase for å observere tilbakefall, samt en 52-ukers åpen forlengelsesperiode. Inkluderte pasienter i denne studien med doser av Xeplion på 25, 50, 75 og 100 mg administrert en gang per måned, var 75 mg dose kun tillatt i den 52-ukers åpne forlengelsen. Forsøkspersonene mottok initielt fleksible doser (25-100 mg) Xeplion i løpet av en 9-ukers overføringsperiode, etterfulgt av en 24-ukers vedlikeholdsperiode der forsøkspersonene måtte ha en PANSS-skår på ≤ 75 . Doseringsjusteringer var kun tillatt i løpet av de første 12 ukene av vedlikeholdsperioden.

Totalt 410 stabiliserte pasienter ble randomisert til enten Xeplion (gjennomsnittlig behandlingsvarighet 171 dager: spredning fra 1 dag til 407 dager) eller til placebo (gjennomsnittlig behandlingsvarighet 105 dager: fra 8 dager til 441 dager) inntil de opplevde et tilbakefall av schizofrenisymptomer. Studien ble stoppet tidlig på grunn av signifikant bedre effekt av Xeplion på utsettelse av tilbakefall av symptomer vs. placebo HR: 4,32; 95 % CI: 2,4-7,7. (11)

Non-inferiority studier

- Xeplion vs. Risperdal Consta

To non-inferiority studier danner datagrunnlaget for søknaden (12, 13).

Den aller første non-inferiority studie mot risperidon (PSY- 3002) klarte ikke å vise effektivitet (13). Studien var utført som dobbelt blind, randomisert, double-dummy, placebokontrollert studie med en aktiv kontroll arm som parallell gruppe. Inkluderte pasienter (n= 749) var voksne diagnostisert med schizofreni i henhold til DSM-IV kriterier og med PANSS total skåre på 60-120 ved inklusjonstidspunktet. Xeplion ble gitt i doser: 50 mg på dag 1 og dag 8 og deretter fleksibel dosering 25- 100mg en gang i måneden. Primær endepunkt for studien var endring i PANSS skåre fra baseline til sluttoppfølgingstidspunkt (dobbelt blind). Sekundære utfallsmål var PSP skala (Personal and Social Performance scale) og CGI-S (Clinical Global Impression Severity scale). Behandlingstiden var på 12 måneder (53 uker). Studien klarte ikke å vise non-inferiority i henhold til predefinerte marginer for delta for komparativ effekt på PANSS. Det antas at dårligere effekt av Xeplion vs. risperidon skyldes for lavt doseringsregimet for Xeplion i oppstarten (50 mg som startdose vs. 150 mg som er anbefalt).

Den andre non-inferiority studien (PSY-3006) var også utført som dobbelt blind, randomisert, double-dummy, placebokontrollert, med en aktiv kontroll arm som parallell gruppe (11). Inkluderte pasienter var voksne diagnostisert med schizofreni i henhold til DSM-IV kriterier og med PANSS total skåre på 60-120. Studien viste likeverdig effekt på

reduksjon av symptomer av schizofreni. Primært endepunkt for studien var endring i PANSS skåre fra baseline til sluttoppfølgingsstidspunkt (dobbelblind). Andre utfallsmål var endringer i CGI-skåre, PSP og andre endringer i subskala på PANSS. Totalt ble 913 pasienter inkludert i ITT analyse av effektdata og 1214 i sikkerhetsprofil analyse. Xeplion ble gitt som deltoid injeksjon i doser på 150 mg dag 1 og 100 mg dag 8 i løpet av første måned, og deretter 75 mg per måned. Behandling med Xeplion alene var non-inferior til behandlingen med Risperdal Consta gitt samtidig med oral risperidon. Forskjellen i effektdata mot placebo for Xeplion og Risperdal Consta var signifikant fra og med dag 4. og ut behandlingsperioden i studien. Endringer i PANSS skala i gruppen behandlet med Xeplion plus placebo og i gruppen behandlet med Risperdal Consta og oral risperidon var sammenlignbare (-18,6 vs. -17,9) i effektstørrelse. Komparativ effektforskjell (delta) var innenfor predefinerte kriterier for non-inferiority. Både Xeplion og Risperdal Consta har også demonstrert bedre effekt mot placebo og effektstørrelsen var tilsvarende. Denne studien hadde kort behandlingstid på 13 uker.

- Xeplion vs. ZypAdhera

Det finnes ikke studier med direkte sammenligning av LAI formuleringer av paliperidon vs. olanzapin. Søkeren har utført systematisk søk for kliniske effektstudier med olanzapin for å identifisere relevante studier for en indirekte sammenligning. Identifiserte studier egnet seg ikke for en metaanalyse pga. heterogenitet. Søkeren har derfor lagt ved en indirekte sammenligning av olanzapin (ZypAdhera) vs. paliperidon (Xeplion) basert på data fra to enkelte randomiserte studier med henholdsvis Xeplion (PSY-3001studien) og olanzapin pamoat (10, 14).

PSY-3001 studien randomiserte 410 pasienter til behandling med risperidon LAI eller placebo (10). Gjennomsnittsdosen av Xeplion var 82,8 mg/4 uker som tilsvarer 1.18 DDD. Kane et al 2010, HGKA –olanzapin studie er en randomisert studie med 599 pasienter fordelt til olanzapin pamoat i to ulike doser. Gjennomsnittsdose av olanzapin pamoat i gruppen med aktiv behandling var på 426 mg/4 uker som tilsvarer 1.52 DDD. Kontrollgruppen (n=144) fikk doser som tilsvarte 45 mg/4 uker og var betraktet på nivå med placebobehandling (14). Indirekte RR av olanzapin pamoat vs. Xeplion var 1.06 (KI 95 %: 0.65 til 1.72)

2.1 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.1.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i innsendt dokumentasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

Studiepopulasjonen består av voksne med gjennomsnittsalder på om lag 37 år (\pm 10 år). De fleste ble diagnostisert med schizofreni da de var <30 år (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSMMD kriterier og PANSS under 120). Det var om lag like mange menn som kvinner i studiepopulasjonen. De fleste pasientene hadde minimum én innleggelse i sykehus pga. schizofreni med psykose bak seg i forkant av studien. Over 30 % var i forkant av inklusjon innlagt \geq 4 ganger pga. akutte psykiske lidelser. Ingen norske pasienter deltok i kliniske studier.

Studiepopulasjonen gjenspeiler aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis som det søkes refusjon for.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Xeplion ble gitt som gluteal injeksjon 1 gang per måned. I oppstarten av behandlingen anbefales doser 150 mg dag 1 og 100 mg dag 8 og deretter en dose per måned. Følgende doser ble brukt (paliperidon palmitat): 25, 50, 75 og 100 mg i vedlikeholdsbehandling. Den mest brukte dosen var 100 mg Xeplion per måned (> 60 % av pasientene). Ekvipotente doser av risperidon (Risperdal Consta) og olanzapin (ZypAdhera) er beregnet på bakgrunn av relevante kliniske studier mot placebo og direkte sammenlignende studier. Bruk av andre legemidler i løpet av studieperioden er ikke spesifisert.

Dosering av Xeplion, Risperdal Consta og ZypAdhera er i tråd med godkjent dosering i SPC og gjenspeiler anbefalt bruk av Xeplion. Tilsvarende doseringsregimer brukes i norsk klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Søkeren har valgt å sammenligne Xeplion med de to mest relevante produkter som allerede finnes på det norske markedet som depotinjeksjoner (LAI), og som har generell refusjon.

Legemiddelverket støtter valg av risperidon (Risperdal Consta) og olanzapin (ZypAdhera) som aktiv komparator i analysen fordi det er disse legemidler som per i dag er etablert behandling for schizofreni pasienter som behandles med LAI formuleringer. Likeverdig effekt er best dokumentert mot risperidon.

¹PICO = Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Utfallsmål (endepunkter) (O)

Utfallsmål for effektdata er målt med validerte instrumenter og anerkjente utfallsmål for sykdomsprogresjon.

- PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) er et validert skåringsverktøy sammensatt av fem faktorer for å evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/opprørthet og angst/depresjon.
- PSP-skalaen (Personal and Social Performance Scale). PSP er en validert klinisk rangert skala som måler personlig og sosial funksjon i fire domener: sosialt nyttige aktiviteter (arbeid og studie), personlige og sosiale relasjoner, evne til å ta vare på seg selv og forstyrrende og aggressiv atferd.
- DSMMD – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- CGI – Clinical Global Impression Severity skala
- Andel respondere (≥ 30 % reduksjon i PANNS total skår)

Non-inferiority studier hadde predefinert verdi av delta (differansen i effektstørrelse av definerte utfallsmål) innen 95 % konfidensintervall samt nedre delen av KI for å kunne konkludere om den komparative effekten var tilsvarende.

2.1.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt av Xeplion består hovedsakelig av fase III placebokontrollerte kliniske effektstudier utført som randomiserte multisenterstudier. Inklusjonskriterier til studiene gjenspeiler norsk klinisk praksis og studiepopulasjonen synes å være representativ for norsk populasjon. Pasientene ble fulgt opp i inntil 2 år etter at hovedstudien på 33 uker var avsluttet (open-label extension study). Dosering av Xeplion i studiene er i tråd med gjeldende anbefalinger og gjenspeiler relevant klinisk praksis. Resultater er analysert både per protokoll og som ITT analyse.

Dokumentasjon for komparativ effekt av Xeplion vs. Risperdal Consta og ZypAdhera er begrenset. Vedlagte studier med direkte sammenligning mot Risperdal Consta er utført som non-inferiority studier og ikke som efficacy studier. Resultatene fra to av totalt tre studier tyder på at Xeplion og Risperdal Consta har likeverdig effekt på reduksjon av symptomer ved bruk av PANSS skala. Det er ikke gjort studier med direkte sammenligning av effekt og sikkerhet av Xeplion vs. olanzapin palmoat. Dokumentasjon for antatt likeverdig effekt mot olanzapin bygger kun på indirekte sammenligning av effektdata fra to separate kliniske studier uten felles komparator. Resultatet av sammenligningen støtter søkers antagelse om likeverdig effekt med hensyn på symptomreduksjon og tid til tilbakefall, men evidensgrunnlaget er svakt. Som alltid ved ujusterte indirekte sammenligning bør resultater fra denne analysen tolkes med forsiktighet.

2.1.3 Oppsummering

Legemiddelverket mener at det er tilstrekkelig dokumentert at paliperidon gir symptomreduksjon på lik nivå med det som er vist for risperidon i vedlikeholdsbehandling av pasienter med schizofreni. Krav om dokumentert effekt i relevant populasjon er tilfredstilt. Effektivitet er dokumentert for symptomreduksjon på PANSS skala. Det er større usikkerhet knyttet til dokumentasjonen for effektivitet mot olanzapin palmoat. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for sammenligning av andre effekter eller bivirkninger av paliperidon vs. risperidon eller olanzapin. Antagelsen om lik effekt danner grunnlag for innsendt helseøkonomisk analyse. Se vurdering i kap.3

3 INSENDET ØKONOMISK ANALYSE AV PALIPERIDON (XEPLION)

3.1 Analyse: metode og forutsetninger

For å bevise at Xeplion er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for den aktuelle pasientgruppen har søkeren sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse. Dette er en forenklet kostnadseffektivitetsanalyse der effekten antas å være tilsvarende effekten til komparatorer, men kostnadene forbundet med behandlingen er lik eller lavere enn komparatorens. Søkeren har sendt inn en analyse der ett års behandlingkostnader med Xeplion sammenlignes med behandlingkostnader for alternativene: Risperdal Consta eller ZypAdhera. Tidshorisont for analysen er ett år vedlikeholdsbehandling for base-case.

Klinisk dokumentasjon for effektdata for effektivitet for Xeplion og Risperdal Consta bygger på to randomiserte, dobbeltblinde, non-inferiority studier (9, 12). Effektivitet mot olanzapin er vurdert i en indirekte sammenligning utført av søkeren. For detaljer henvises til kap. 2. Siden helsegevinstene ved de forskjellige behandlingsalternativer er antatt å være like, fokuser man i analysen kun på kostnader. Søkeren antar at alle andre kostnader er like i de tre gruppene bortsett fra legemiddelkostnadene og kostnader til administrasjon av legemidlene.

Legemiddelkostnadene er beregnet med bakgrunn i anbefalt dosering fra SPC per pasient i 12 måneder. Pasienter som bytter fra orale antipsykotika til Xeplion må bruke høyere doser i oppstarten. Legemiddelkostnadene for initieringsåret blir derfor noe høyere. Søker har gjort separate beregninger for kostnader av initieringsåret og et år med vedlikeholdsbehandling. Søkerens beregninger av administrasjonskostnader for samme tidsperiode består av estimert enhetskostnad for innsetting av injeksjon av en psykiatrisk sykepleier for de tre alternative legemidler: Xeplion, Risperdal Consta og Xeplion ganget med antall injeksjoner over 12 måneder. Se punkt 3.1.6 for detaljer.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et samfunnsperspektiv, dvs. at i utgangspunktet så er alle kostnader tatt med, uavhengig av hvem i samfunnet disse tilfaller. Her antas at alle andre kostnader er like bortsett fra legemiddelkostnader og administrasjonskostnader.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen gjenspeiler studiepopulasjonen. Kvinner og menn > 18 år diagnostisert med schizofreni (DSMM-IV). Pasientene skal være stabilisert med risperidon eller paliperidon gitt som oral formulering før de gis vedlikeholdsbehandling med Xeplion. Se detaljer i kap 2.1.1.

3.1.3 Intervensjon

Xeplion injeksjon gitt som vedlikeholdsbehandling av pasienter stabilisert med risperidon eller oral formulering av paliperidon. I oppstarten (dag 1) gis 150 mg etterfulgt av 100 mg dose dag 8. Deretter er det fleksibel dosering avhengig av pasientens behov: 25- 150 mg per måned med 75 mg per måned som anbefalt dose for de fleste pasienter.

3.1.4 Komparator

To andre antipsykotika som også finnes i depotinjeksjon (long acting injectable - LAI): risperidon (Risperdal Consta) og olanzapin (ZypAdhera).

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

I analysen brukes effektdata fra studier PSY-3006 og PSY 3001 for å dokumentere effekt, sikkerhet og effektlikhet med Risperdal Consta. For detaljer se avsnitt 2.1.

I analysen antas at effekt og sikkerhetsprofil av Xeplion, Risperdal Consta og ZypAdhera er omtrent like i vedlikeholdsbehandling av schizofreni.

3.1.6 Kostnader (input data)

Søkeren ser kun på forskjeller mellom behandlingsalternativer når det gjelder:

- Legemiddelkostnader: per døgn og per år
- Kostnader ved innsettelse av injeksjonen ved psykiatrisk sykepleier. For ZypAdhera er det også inkludert en kostnad ved overvåking i tre timer etter injeksjon.
- Alle andre kostnader antas å være like for pasienter behandlet med LAI atypiske antipsykotika

3.1.6.1 Legemiddelkostnader

Tabell: Legemiddelkostnader per injeksjon

Legemiddel	Styrke mg/injeksjon	Pris (AUP) eks. VAT
Xeplion	50 mg/injeksjon	1822,08
	75 mg/injeksjon	2554,56
	100 mg/injeksjon	3157,52
	150 mg/injeksjon	4340,08
Risperdal Consta	25 mg/injeksjon vial	866,40
	37,5 mg/injeksjon vial	1208,64
	50 mg/injeksjon vial	1490,40
Oral risperidon (Risperdal tabletter)	4 mg (60 tab)	429,84
	DDD = 5 mg/dag	8,29/dag
	5 mg/dag 8,95 NOK	5 mg/dag 8,95 NOK (5mg i 21 dager =187,95 NOK)
ZypAdhera	210 mg/injeksjon	1389,44
	300 mg/injeksjon	1904,00
	405 mg/injeksjon	2596,80

Årlige legemiddelkostnader med Xeplion i oppstarten av terapien er ulik avhengig av om pasienten var stabilisert på forhånd med orale antipsykotika eller depotinjeksjoner av de to andre antipsykotika. Se tabell under.

Tabell: Legemiddelkostnader per år i første behandlingsåret og vedlikeholdsbehandling

Behandlingsperiode	Xeplion	Risperdal Consta	ZypAdhera	
			Hver 2.uke	Hver 4.uke
Oppstart av behandlingen				
• bytte fra orale antipsykotika	35 597,76	31 612,59	37 154,56	34 969,60
• bytte fra LAI (Risperdal Consta eller ZypAdhera)	30 654,72	31 612,59	37 154,56	34 969,60
Vedlikeholdsterapi i 12 mnd.	30 654,72	31 424,64	36 125,44	33 758,40

3.1.6.2 Administrasjonskostnader

- Kostnader ved innsettelse av injeksjonen
Søkeren antar i analysen at injeksjonen administreres av psykiatrisk sykepleier.

Enhetskostnad per injeksjon er satt til 1 127,39 NOK basert på McCracken et al 2006 (15). Enhetskostnaden er lik for alle tre preparatene, men total årskostnad for innsetting av injeksjon vil variere avhengig av antall injeksjoner per år. Det er behov for en ekstra injeksjon av Xeplion og ZypAdhera i oppstarten av behandling i løpet av de første 4 uker.

Dette gir noe høyere utgifter i 1. året vs. vedlikeholdsbehandling i 12 måneder. I tillegg har pasienter som får ZypAdhera en risiko for å få PDSS (Post injection sedation and delirium syndrome). Dette gjør at etter injeksjon må de monitoreres i tre timer. Søker har anslått at monitoreringskostnaden er det halve av enhetskostnaden for injeksjon. Dette gir en antatt enhetskostnad per injeksjon for ZypAdhera på 1691,10 NOK.

Tabell: Årlige administrasjonskostnader for LAI risperidon, olanzapine, paliperidon

Preparat	Antall injeksjoner	Enhets kostnad per injeksjon for administrasjon (NOK)	Total kostnad for administrasjon (NOK)
Risperdal Consta:	26	1 127,39	29 312,14
Xeplion	13 (oppstart)	1 127,39	14 656,07
	12 (vedlikehold)	1 127,39	13 528,68
ZypAdhera (gis 1 gang i måneden)	14 (oppstart)	1 691,10	23 675,40
	13 (vedlikehold)	1 691,10	21 984,30
ZypAdhera (gis hver 14.dag)	26	1 691,10	43 968,60

Årlige legemiddelkostnader for ekvipotente doser av Xeplion og Risperdal Consta er like.

Risperdal Consta må administreres dobbelt så ofte som Xeplion og derfor blir administrasjonskostnadene dobbelt så høye. ZypAdhera finnes i to ulike formuleringer som doseres enten hver 14. dag eller en gang i måneden. Også her avhengig av formuleringen vil det være forskjell i antall doseringer per år fra Xeplion og dermed ulike totale kostnader for administrasjon av injeksjonen. I tillegg er administrasjonen dyrere som følge av monitorering etter injeksjon, se tabell over.

Innsetting av Xeplion

Legemiddelverket har konferert med klinikere om antatt fordeling vedrørende steder hvor pasienter får administrert injeksjonen. De fleste schizofrenipasienter behandles poliklinisk. Velregulerte pasienter som behandles med depotinjeksjoner får administrert injeksjonen av hjemmesykepleier eller sykepleier i psykisk helseteam eller hos fastlegen. Noen får administrert behandlingen ved Distrikts Psykiatriske Sentra (DPS) og særskilt krevende eller sårbare utskrevne pasienter vil fortsatt behandles ved sykehus. Det synes at den estimerte fordelingen i søknaden i stor grad gjenspeiler norsk praksis. Det forventes at fastlegen vil i større grad overta ansvaret for vedlikeholdsbehandling i fremtiden.

3.2 Resultater av innsendt økonomisk analyse

Tabell: Årlige kostnader for Xeplion vs. Risperdal Consta

	Xeplion	Risperdal Consta	Differanse
<i>Oppstart år</i>			
Antall injeksjoner	13	26	- 13 stk
Legemiddelkostnader av injeksjon NOK	35 597,76	31 612,59	3 985,17
Administrasjonskostnader NOK	14 656,07	29 312,14	- 14 656,07
Totale kostnader, oppstart NOK	50 253,83	60 924,73	- 10 670,90
<i>Vedlikeholdsterapi, 1 år</i>			
Antall injeksjoner	12	26	- 14 stk
Legemiddelkostnader NOK	30 654,72	31 424,64	769,92
Administrasjonskostnader av injeksjon NOK	13 528,68	29 312,14	- 15 783,46
Totale kostnader	44 183,40	60 736,78	- 16 553,38

Tabell: Årlige kostnader for Xeplion vs. ZypAdhera

	Xeplion	ZypAdhera 2. uke	ZypAdhera 4. uke	Differanse
<i>Oppstart år</i>				
Antall injeksjoner	13	26	14	- 13 stk/-1 stk
Legemiddelkostnader av injeksjon NOK	35 597,76	37 154,56	34 969,60	- 1 556,80/628,16
Administrasjonskostnader NOK	14 656,07	43 968,60	23 675,40	- 29 312,53/ -- 9 019,33
Totale kostnader, oppstart NOK	50 253,83	81 094,04	58 645,00	-30 869,33/ -90919,33
<i>Vedlikeholdsterapi, 1 år</i>				
Antall injeksjoner	12	26	13	- 14 stk/ -1 stk
Legemiddelkostnader NOK	30 654,72	36 135,44	33 758,40	- 5 470,72
Administrasjonskostnader av injeksjon NOK	13 528,68	43 968,60	21 984,30	-30 439,92/ -8 455,62
Totale kostnader	44 183,40	80 094,04	55 742,70	--35 910,64/-11 559,30

Resultatene viser at kostnader for behandling med Xeplion er lavere enn kostnader for behandling med Risperdal Consta og med ZypAdhera. Behandling med Xeplion er kostbesparende.

Det er tydelig fra de to tabellene over at legemiddelprisene for de tre legemidlene er i samme priskorridor, og at resultatene i stor grad drives av kostnadene knyttet til administrasjon av legemidlene. Det at resultatene for Xeplion er lavere skyldes færre injeksjoner og at det ikke er behov for observasjon etter injeksjon. Det kan tenkes at kostnadene tilknyttet administrasjon av legemidlene er lavere, men så lenge

legemiddelkostnadene er like/lavere og Xeplion trenger færre injeksjoner så vil totale behandlingstkostnadene være lavere. Analysen er sensitiv for prisendringer.

3.3 Oppsummering

Faglige kriteriet for kostnadseffektivitet er belyst ved hjelp av kostminimeringsanalyse. Resultatene viser at behandling med Xeplion er kostnadsminimerende og dermed kostnadseffektiv gitt dagens priser for behandling med Xeplion og komparatorer. Forskjellen i behandlingstkostnader drives primært av sparte kostnader knyttet til administrasjon av legemidler og i liten grad av legemiddelkostnader. Legemiddelkostnader for ekvivalente døgndoser av Risperdal Consta og Xeplion er tilnærmet like per i dag. Da det er gjort en kostnadsminimeringsanalyse er det en viktig forutsetning at Xeplion har lik eller lavere pris for 12 måneders behandling enn tilsvarende komparatorbehandling for å forbli et kostnadseffektivt alternativ.

4 DISKUSJON

Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Schizofreni er en alvorlig sykdom som krever livsvarig behandling og dermed tilfredsstillende de to første faglige kriterier for refusjon. Effektdokumentasjonen for Xeplion injeksjon bygger på flere randomiserte placebokontrollerte studier med pasienter som gjenspeiler relevant norsk populasjon. Oppfølgingstid fra 13 -52 uker eller lengre og behandling i inntil 52 uker. Effekten av Xeplion i relevant pasientgruppe er dokumentert.

Komparativ effekt av Xeplion vs. Risperdal Consta og ZypAdhera er dokumentert kun gjennom to non-inferiority studier med Xeplion vs. Risperdal Consta. Behandlingstid i studiene var på 13 uker. Resultatene viser tilsvarende effektstørrelse på symptomreduksjon målt ved PANSS skala. Det er tidligere vurdert at Risperdal Consta og ZypAdhera har tilsvarende effekt på symptomreduksjon og utsettelse av tilbakefall hos denne pasientgruppen. Det antas at effekten av Xeplion er om lag lik med effekten av ZypAdhera gitt som vedlikeholdsterapi hos pasienter med schizofreni, men dokumentasjonen bygger kun på en indirekte sammenligning og er beheftet med usikkerhet.

Klinisk erfaring med injeksjonspreparater tyder på at dette er en form som egner seg godt til vedlikeholdsbehandling. Pasientene forblir riktig medisinerert mellom hver ny dosering og dette reduserer risiko for tilbakefall. Det synes også at pasientenes aksept for overvåking av plasmakonsentrasjon er større ved LAI formuleringer av antipsykotika enn ved oral behandling (personlig meddelelse). Dette bidrar til bedre kontroll i vedlikeholdsfasen. Største fordel med Xeplion vs. Risperdal Consta og ZypAdhera er at doseringshyppigheten er redusert fra 2 ganger per måned til 1 gang per måned. Dette halverer behov for kontakt med helsepersonell for å sette injeksjon og kan være positiv for velregulerte pasienter samt sparer ressurser. Per i dag behandles de fleste pasienter med schizofreni poliklinisk, men hvis dette skulle endre seg på sikt slik at flere velregulerte pasienter blir behandlet hos fastlegen (vedlikeholdsbehandling) så kan reduksjon i

doseringshyppighet (antall injeksjoner per år) vs. Risperidon eller ZypAdhera gi en potensiell besparelse som er relevant i refusjonssammenheng.

Xeplion har i tillegg enkelte praktiske fordeler som øker brukervennligheten:

- oppbevares i romtemperatur
- Xeplion ikke gir PSDS syndrom (Post injection sedation and delirium syndrome)
- Xeplion inneholder en metabolitt av risperidon (paraplion) og på grunn av dette kan den brukes også hos pasienter med langsom metabolisme over CYP2D6 som på grunn av bivirkninger ikke kunne behandles med risperidon. Det antas at omlag 8 % av befolkningen i Vest-Europa og USA og 1–2 % av asiater har en langsom metabolisme over enzymet CYP2D6.
- lavere doseringshyppighet enn Risperdal Consta og ZypAdhera

Den vedlagte helseøkonomiske kostnadsminimeringsanalyse er utført med en forutsetning om effektivitet for legemidlene, dagens legemiddelkostnader og faste administrasjonskostnader. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere og mener etter en totalvurdering at søkers antagelser er rimelige og gjenspeiler forventet bruk av Xeplion.

Forutsetninger for at Xeplion er like kostnadseffektiv som Risperdal Consta eller ZypAdhera bygger på følgende:

- tilnærmet lik effekt på reduksjon av schizofreni symptomer
- tilnærmet lik sikkerhetsprofil (antagelse om klasseeffekt)
- lavere/like totale kostnader for behandling som de andre LAI antipsykotika

Samlet sett vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Xeplion er minst like kostnadseffektiv som Risperdal Consta eller ZypAdhera for den aktuelle pasientgruppen, gitt dataene forelagt.

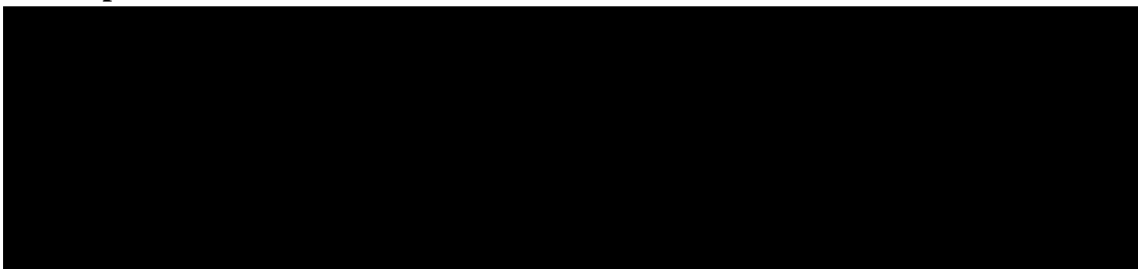
Risperdal Consta går av patent i 2014. Det er dermed mulig at generisk risperidon LAI i løpet av få år vil komme på markedet og trigge prisreduksjon. Om og når denne generiske konkurranse vil finne sted er vanskelig å anslå. Legemiddelverket valgte derfor ikke å ta hensyn til dette på nåværende tidspunkt. Problemstillingen kan tas opp igjen når generisk konkurranse inntreffer eller ved endringer i prisnivået. Fremtidig prisutvikling bør gjenspeile dagens prisforhold for at Xeplion kan forbli kostnadseffektiv behandling vs. risperidon gitt dagens bruk.

4. BUDSJETTKONSEKVENSER

4.1 Budsjet analysen


4.1.1 Forutsetninger

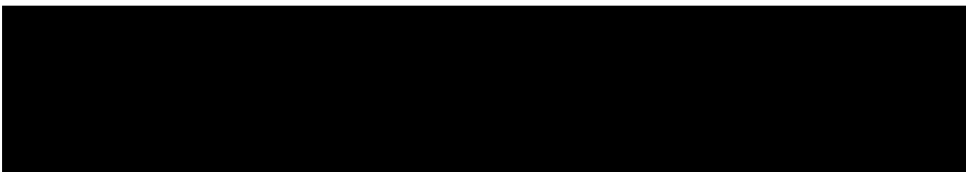
Antall pasienter



Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med har estimert at mellom 10-20 % av pasienter diagnostisert med schizofreni behandles per i dag med depotpreparater. Dette inkluderer orale formuleringer og injeksjoner. Det er store regionale forskjeller og andelen av pasienter behandlet med depotformuleringer vil sannsynligvis øke i tiden fremover. Det er rimelig å forvente at om lag 30 % av pasientene vil behandles med depotformuleringer. Det antas som sannsynlig at økningen i andelen av pasienter som behandles med depotformuleringer vil føre til økt bruk av alle LAI legemidler, dvs. både Xeplion og ZypAdhera og Risperal Consta.

Estimerte markedsandeler

Søker antar at dersom Xeplion innvilges generell refusjon så vil dette ikke utvide markedet, og Xeplion vil kun få markedsandeler på bekostning av andre legemidler. Søker antar at markedsandelene vil komme fra Risperdal Consta, ZypAdhera og andre depotformuleringer av typiske antipsykotika (likt fordelt på Trilafon Dekanoat, Cisordinol Depot og Haldol Depot). 



Det er rimelig å anta at Xeplion kommer til å fortrenge først og fremst Risperdal Consta. Det antas at Xeplion kan ta noe av markedet for ZypAdhera og atypiske antipsykotika i form av depotinjeksjoner. Innspill fra norske klinikere kan tyde på at det forventes at Xeplion kommer til å erstatte fullt ut Risperdal Consta over tid. Flertallet av pasienter som

behandles med ZypAdhera har andre psykiske lidelser i tillegg til schizofreni (bipolare lidelser, rusmisbruk).

Estimert ressursbruk

Det er flere potensielle steder hvor pasienter kan få behandlingen administrert: sykehus, poliklinikk, distriktpspsykiatriske sentre eller hos fastlegen eller hjemmesykepleier. Søker har antatt følgende fordeling av aktuelle administrasjonssteder for Xeplion injeksjon:

Antatt fordeling av administrativ setting for Xeplion (%)	
Sykehus (RHF)	25 %
DPS (RHF)	50 %
Hjemmesykepleier/ psykiatrisk sykeleier (FT)	3 %
Privatpraktiserende spesialister (FT)	0 %
Fastlege (FT)	20 %
Behandlingsinstitusjon (RHF)	2 %
Total:	100 %

I forhold til Folketrygdens (FT) legemiddelutgifter er ressursbruk og utgifter ved sykehus, DPS og lignende som ligger under de regionale helseforetakene (RHFr) ikke relevante. I refusjonssammenheng ser vi derfor på utgifter til hjemmesykepleien, privatpraktiserende spesialister og fastleger. Alle relevante steder er uthevet i tabellen over med blå farge.

Legemiddelverket har konferert med klinikere om antatt fordeling vedrørende steder hvor pasienter får administrert injeksjonen. De fleste schizofrenipasienter behandles poliklinisk. Velregulerte pasienter som behandles med depotinjeksjoner får administrert injeksjonen av hjemmesykepleier eller sykepleier i psykisk helseteam eller hos fastlegen. Noen får administrert behandlingen ved Distrikts Psykiatriske Sentra (DPS) og særskilt krevende eller sårbare utskrevne pasienter vil fortsatt behandles ved sykehus. Den estimerte fordelingen gjenspeiler i stor grad norsk praksis.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader er beregnet ut i fra dosering hentet fra SPC. Dette er vist i tabellen under (fra søknaden).

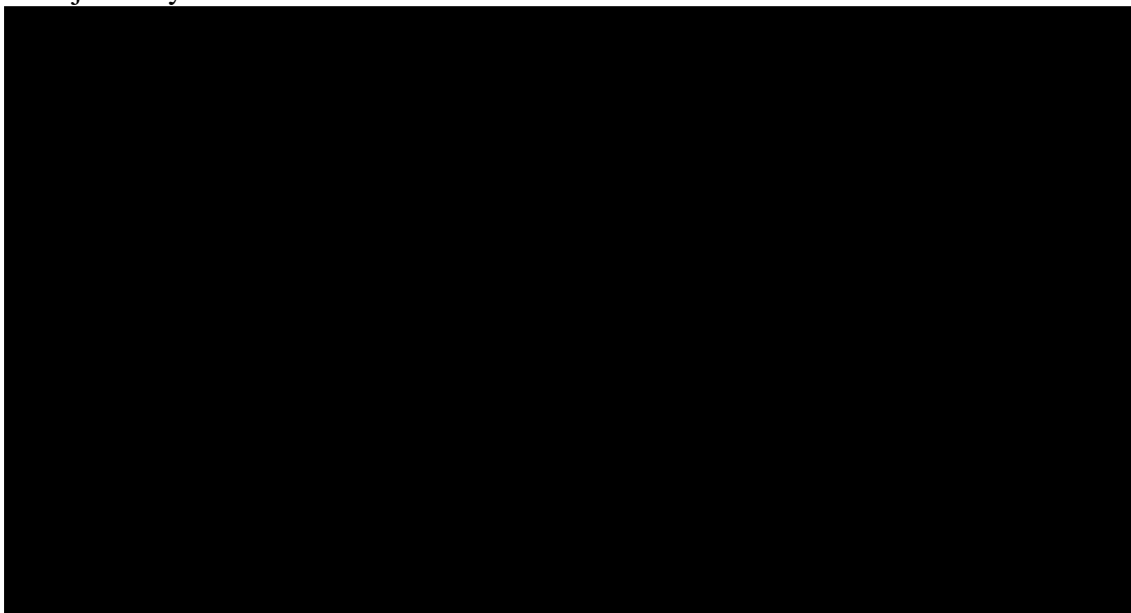
Product	AUP incl VAT	Dosing according SPC
Xeplion		<u>Initiation: 13 injections per year</u>
50 mg	2277,60	day 1 150 mg
75 mg	3193,20	day 8 100 mg
100 mg	3946,90	<u>Maintenance: 12 injections per year</u>
150 mg	5425,10	75 mg once in a month
Risperdal Consta		<u>Initiation: 26 injections per year</u>
25 mg	1083,00	37,5 mg every 2nd week
37,5 mg	1510,80	+ oral risperidone DDD 5 mg 3 weeks
50 mg	1863,00	<u>Maintenance: 26 injections per year</u>
		37,5 mg every 2nd week
		oral risperidone 4 mg (60) 537,30
		(-> 537,30/60/4)*5= NOK 11,19 -> 21 days 11,19*21= NOK 2
ZypAdhera		<u>Initiation: 14 or 26 injections</u>
210 mg	1736,80	300 mg every 2nd week 1-2 months
300 mg	2380,00	<u>Maintenance: 13 or 26 injections per year</u>
405 mg	3246,00	210 mg every 2nd week or 405 mg every 4th week
Typical depot (Cisordinol depot/Trilafon Dekanoat/Haldol depot 33,3%/33,3%/33,3%)		
Cisordinol Depot		
200 mg/ml 10x1 ml	449,40	200 mg-400 mg (1-2 ml) every 1st-4th week
Trilafon Dekanoat		
108,2 mg/ml 10x1 ml	1358,60	1-2 ml every 3rd or 4th week
Haldol Depot		
100 mg/ml 5x1 ml	432,10	50 mg-150 mg every 4th week
Annual cost of Cisordinol E	1168,44	200 mg every 2nd week (26 injections per year)
Annual cost of Trilafon De	2309,62	1 ml every 3rd week (17 injections per year)
Annual cost of Haldol Depo	1123,46	50 mg every 4th week (26 injections per year)

Kilde: Søknaden

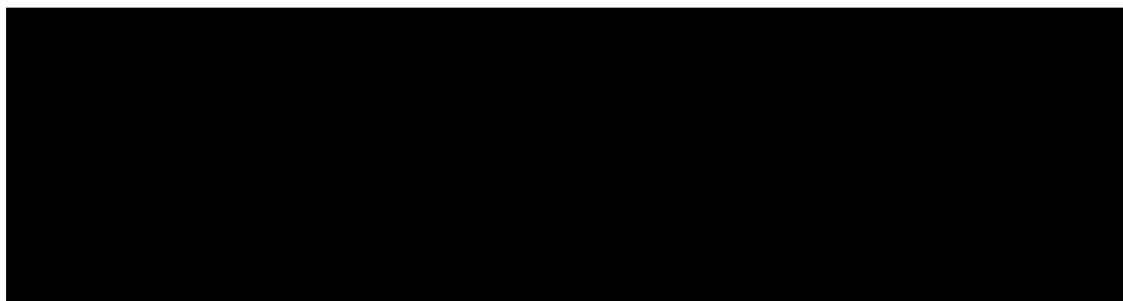
Følgende legemiddelkostnader for initierings- og monitoreringsåret er brukt i budsjettanalysen.

	Årlige legemiddelkostnader	
	Initieringsåret	Vedlikeholdsår
Xeplion	44 497,20	38 318,40
Risperdal Consta	39 515,87	39 280,80
ZypAdhera	43 712,00	42 198,00
Andre Depot antipsykotika		1 518,50

Budsjettanalyse



Kilde: Søknaden



Oppsummering

Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at de budsjettmessige konsekvensene av å innvilge generell refusjon for Xeplion er under bagatellgrensen.

5 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med paliperidon palmitat (Xeplion) oppfyller faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon til vedlikeholdsbehandling av schizofreni under gitte forutsetninger. Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er paliperidon (Xeplion) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon. Xeplion kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling

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: Ingen

Statens legemiddelverk, 19-12-2012

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Saksbehandler

Krystyna Hviding

Fredrik Holmboe

REFERANSER

1. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2006;7(1):5-40. Epub 2006/03/03.
2. Bishara D, Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs*. 2008;68(16):2269-92. Epub 2008/11/01.
3. Preparatomtale (SPC) Xeplion. 2011.
4. Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *International clinical psychopharmacology*. 2010;25(5):247-56. Epub 2010/04/15.
5. Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 25(5):685-97. Epub 2010/07/10.
6. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 30(3):235-44. Epub 2010/05/18.
7. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 13(5):635-47. Epub 2009/11/28.
8. Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Quiroz JA, Lim P, Eerdeken M, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35(10):2072-82. Epub 2010/06/18.
9. Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(4):1002-8. Epub 2011/02/15.
10. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia research*. 2010;116(2-3):107-17. Epub 2009/12/05.
11. Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2011;25(5):685-97. Epub 2010/07/10.
12. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in

adults with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(1):218-26. Epub 2010/11/26.

13. Fleischhacker. Optimization of the dosing strategy for the long-acting injectable antipsychotic paliperidone palmitate: results of two randomized double-blind studies and population pharmacokinetic simulations. Poster. APA; 16-21 May 2009; San Francisco, CA, USA2009.

14. Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2010;167(2):181-9. Epub 2009/12/17.

15. McCracken C, Dalgard OS, Ayuso-Mateos JL, Casey P, Wilkinson G, Lehtinen V, et al. Health service use by adults with depression: community survey in five European countries. Evidence from the ODIN study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2006;189:161-7. Epub 2006/08/02.