



## Refusjonsrapport – depotinjeksjon av olanzapin (ZypAdhera) til behandling av schizofreni

### 1 Oppsummering

**Formål:** Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for ZypAdhera (olanzapin i langtidsvirkende injeksjon) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

**Bakgrunn:** Olanzapin er et atypisk antipsykotikum, med god, dokumentert effekt hos pasienter med schizofreni. Olanzapin er først og fremst gitt som daglig tablettbehandling. Pasienter med schizofreni kan ha vanskeligheter med å følge et doseringsregime, både på grunn av manglende vilje, sykdomsinnsikt eller evne. Dette kan bedres ved depotinjeksjoner. Olanzapin er nå blitt tilgjengelig som depotinjeksjon som gis hver 14. eller 28. dag. Det er søknad om forhåndsgodkjent refusjon for depotinjeksjonen ZypAdhera, i det følgende kalt OLAI – Olanzapin Long Acting Injection – som omtales i denne rapporten. Det er søkt om refusjon for vedlikeholdsbehandling av pasienter med schizofreni som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med oral olanzapin.

**Resultat:** Søker sendte inn en legemiddeløkonomisk analyse basert på en discrete event simulation - modell, DES. Hovedanalysen ble basert på en dosering av OLAI tilsvarende 10 mg oral olanzapin daglig sammenliknet med RLAI – Risperidon Long Acting Injection - tilsvarende 37,5 mg oral risperidon daglig. RLAI har forhåndsgodkjent refusjon og er det eneste andre atypiske antipsykotikumet i depotformulering. Hovedutfallsmålet i analysen er kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår. Effektdataene brukt i analysen, andel med tilbakefall og sykehusinnleggelse, er basert på indirekte sammenlikninger mellom OLAI og RLAI.. I følge søkers hovedanalyse gir OLAI både netto kostnadsbesparelser og gevinst i kvalitetsjusterte leveår sammenliknet med RLAI.

Legemiddelverket stilte spørsmål ved de indirekte sammenlikningene og doseringen av OLAI og RLAI. Modellen ble derfor kjørt med andre doseringer av både OLAI og RLAI og lik effekt av de to behandlingene. Selv med en dosering av OLAI tilsvarende 15 mg oral olanzapin daglig og lik effekt som RLAI, synes OLAI å være minst like kostnadseffektiv som RLAI.

**Anbefaling:** Ut ifra disse analysene anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at ZypAdhera er minst like kostnadseffektiv behandling som Risperdal Consta til behandling av denne pasientgruppen for den omsøkte refusjonsberettiget bruk og med forskrivningsvilkår som for Risperdal Consta: *Behandlingen bør være instituert i psykiatrisk sykehus, avdeling eller poliklinikk eller av spesialist i psykiatri, og for den videre forskrivning bør det foreligge erklæring fra slik instans om det er indisert å fortsette behandlingen ambulant.*

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

ZypAdhera kan dessuten være et viktig behandlingstilskudd som gir flere alternativer for pasienter som trenger depotbehandling.

Legemiddelverket anser at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i Legemiddelforskriftens § 14-13 er oppfylt.

Basert på en rekke alternative, og svært usikre, beregninger av mulige virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett, anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 2014 overskrides dersom ZypAdhera innvilges forhåndsgodkjent refusjon i 2009.

Legemiddelverket sender derfor saken videre til Helse- og omsorgsdepartementet.

## Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering .....	1
	Innholdsfortegnelse .....	3
2	Søknadslogg .....	4
3	Schizofreni .....	4
3.1	Bakgrunn .....	4
3.1.1	Symptomer .....	4
3.1.2	Årsaker .....	4
3.1.3	Forekomst .....	5
3.1.4	Komorbiditet .....	5
3.1.5	Sykdomsforløp og prognose .....	5
3.2	Medikamentell behandling av schizofreni .....	5
	<i>Medikamentell behandling</i> .....	6
4	Behandling med olanzapin .....	6
5	En legemiddeløkonomisk analyse av OLAI .....	8
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat .....	8
5.2	Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ .....	10
5.3	Kostnader .....	13
5.4	Resultater .....	16
5.5	Sensitivitets- og scenarioanalyser .....	17
6	Diskusjon .....	20
6.1	En totalvurdering .....	20
6.2	Budsjettkonsekvenser .....	21
7	Konklusjon .....	21
8	Referanser .....	23

## 2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Eli Lilly AS
Preparat:	ZypAdhera
Virkestoff:	olanzapin
Indikasjon:	Vedlikeholdsbehandling av voksne schizofrene som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med oralt olanzapin.
ATC-nr:	N05AH03
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 17-12-2008
	Evt. opphold i saksbehandlingen: 03-04-2009 – 01-07-2009
	01-07-2009 – 27-08-2009
	Innstilling sendt til Helsedepartementet: 25-09-2009
	Saksbehandlingstid: 131 dager

## 3 Schizofreni

### 3.1 Bakgrunn

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som preges av psykotiske symptomer, sosial tilbaketrekning og svekket sosial fungering [1]. Sykdommen er anslått å ramme om lag 1 % av verdens befolkning og forårsaker store personlige belastninger for pasienten og dens pårørende. Den gir redusert evne til å ta vare på seg selv personlig og økonomisk. De fleste er således veldig avhengig av offentlig helsehjelp og/eller familie for å mestre tilværelsen [2].

#### 3.1.1 Symptomer

Det er ulike typer av schizofreni, og lidelsen kan arte seg på forskjellige måter. Schizofreni er betegnelse på en alvorlig psykisk sykdomstilstand, en psykose der kontakten med realiteten er forstyrret [2]. Tankemønsteret er også ofte uorganisert, noe som manifesterer seg i tale og oppførsel. Talen kan være alt fra løse assosiasjoner og raske sprang fra tema til tema, til ord som ikke har mening eller sammenheng. Oppførselen kan føre til problemer med å utføre daglige aktiviteter, som personlig hygiene [3].

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

#### 3.1.2 Årsaker

Schizofreni har en usikker etiologi som sannsynligvis er multifaktoriell. Selv om genetiske faktorer synes viktige, er åpenbart også andre faktorer av stor betydning. Det anslås at 65-85 % av risikoen for sykdommen har genetisk grunnlag. Dog er det kun i cirka 15 % av tilfellene at pasienten har en nær slektning med samme lidelse. Dette ses på som et argument for at den genetiske belastningen ikke alltid er like stor. En vanlig forklaringsmodell er at enkelte har en medfødt sårbarhet for sykdom. Sårbarheten kan føre til at disse utvikler schizofreni hvis de

utsettes for psykososialt eller biologisk stress. Risikofaktorer for utvikling av schizofreni er arv, obstetriske komplikasjoner, infeksjoner og underernæring i fosterlivet, oppvekstvansker, bruk av narkotiske midler og akutte livshendelser [1].

### 3.1.3 Forekomst

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

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

### 3.1.4 Komorbiditet

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

### 3.1.5 Sykdomsforløp og prognose

Pasientpopulasjonen er heterogen og sykdomsforløpet varierer. Omlag 25 % har kun én sykdomsepisode med god prognose, mens 25 % får et kronisk livslangt forløp. De resterende 50 % har et forløp som ligger mellom disse to ytterpunktene [1]. Flertallet av pasientene blir preget av lidelsen resten av livet i større eller mindre grad. Den paranoide form av schizofreni har best prognose. Og en akutt start av sykdommen har bedre prognose enn gradvis innsettende sykdom. En tidlig intervensjon og behandling vil sannsynligvis bedre prognosen.

Det er en høy suicidfrekvens blant pasienter med schizofreni. Livstidsrisikoen er på 5-10 % og er høyest tidlig i sykdomsforløpet [1]. Mange har allerede begått minst ett selvmordsforsøk før de kommer til behandling, og for enkelte er selvmordsforsøket det som utløser første kontakt med helsetjenesten [3].

## 3.2 Medikamentell behandling av schizofreni

Målet med behandlingen av schizofreni er best mulig rehabilitering, slik at pasienten kan fungere selvstendig i samfunnet. Opplegget er en kombinasjon av medikamentell og ikke-medikamentell behandling.

### *Medikamentell behandling*

Antipsykotisk behandling tar sikte på å redusere både positive og negative symptomer, slik at pasienten blir symptomfri og i stand til å nyttiggjøre seg av den ikke medikamentelle behandlingen. Dagens antipsykotika deles gjerne opp i to generasjoner; første- og annengenerasjon, også kalt henholdsvis typiske og atypiske antipsykotika.

I gruppen med førstegenerasjons antipsykotika skilles det mellom lavdoseantipsykotika og høydoseantipsykotika. Lavdoseantipsykotika har en sterk antidopaminerg virkning og gir ofte akutte ekstrapyramidale bivirkninger, EPS. Forekomsten av EPS er litt mindre ved bruk av høydoseantipsykotika, mens forekomsten av sedasjon ved behandlingsstart, vektøkning og blodtrykksfall er større [4].

Annengenerasjons antipsykotika har en betydelig mindre tendens til å gi motoriske bivirkninger og formodentlig også færre psykiske bivirkninger enn førstegenerasjonsmidlene. De har en gunstigere virkning på kognitiv funksjon og tolereres bedre av pasientene. Denne gruppen antipsykotika er derfor førstevalget ved behandling av schizofreni [4].

De fleste pasientene har god effekt av behandling med antipsykotika og det er ofte bivirkningsprofilen som er avgjørende ved valg av preparat. Behandlingen er langvarig og bør vare i to år etter første psykotiske episode og i fem år ved tilbakefall [4].

Pasienter som lider av schizofreni har ofte manglende sykdomsinnsikt. Dette gjør at de ikke alltid ser behovet for behandling. Manglende compliance er et velkjent problem i alle pasientgrupper, men for schizofrene er det svært utbredt og manglende medisinerings kan ha store konsekvenser. En del av pasientene har ikke bare enkelte dager de ikke tar legemidler, men kan slutte helt, uten å fortelle det til behandlende lege. Når pasienter slutter med legemiddelbehandling på denne måten ender det som oftest med tilbakefall og innleggelse.

I tillegg til orale formuleringer finnes det enkelte preparater i depotinjeksjon. Disse tas fra hver annen til hver fjerde uke og sørger for en stabil dosering av antipsykotika gjennom hele perioden. I tillegg til økt compliance, kan behandlende lege få informasjon om pasienten faktisk får behandlingen vedkommende skal ha eller ikke, fordi injeksjonen settes av helsepersonell.

Det er relativt begrenset utvalg av virkestoff i depotformuleringer, tre typiske antipsykotika; flupentiksol, haloperidol og zuklopentiksol, og to atypiske antipsykotika; risperidon og fra 2009, olanzapin. For pasienter som har behov for depotbehandling, er det derfor lite handlingsrom i legemiddelbehandlingen.

## **4 Behandling med olanzapin**

Olanzapin virker antipsykotisk, antimanisk og stemningsstabiliserende og er det mest brukte antipsykotikumet i Norge med 13 082 brukere i 2008. Det antas at omkring 58 % av disse bruker olanzapin mot hovedsakelig schizofreni [5].

**OLAI**

Olanzapin er blitt tilgjengelig som depotinjeksjon, olanzapin long acting injection, OLAI. Dette er den eneste depotformuleringen av olanzapin. OLAI er kun indisert som vedlikeholdsbehandling for pasienter som allerede er stabilisert på oral olanzapin under akuttbehandling. Tabell 1 viser anbefalt dosekonvertering fra oral olanzapin til OLAI.

*Tabell 1: anbefalt doseringsskjema for forholdet mellom oral olanzapin og OLAI*

Target oral olanzapindose	Anbefalt startdose for ZYPADHERA	Vedlikeholdsdose etter 2 måneders ZYPADHERA-behandling
10 mg/dag	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker	150 mg/2 uker eller 300 mg/4 uker
15 mg/dag	300 mg/2 uker	210 mg/2 uker eller 405 mg/4 uker
20 mg/dag	300 mg/2 uker	300 mg/2 uker

OLAI har blitt vist å ha tilsvarende effekt i vedlikeholdsbehandling som oral olanzapin. Dette ble vist i en 24 ukers, dobbeltblindet randomisert fase III studie HGKA [6]. Hovedhensikten var å vise at

- de terapeutiske doseringene av OLAI på 300 mg/2. uke, 405 mg/4. uke og 150 mg/2. uke var bedre enn den antatte ikke-effektive doseringen 45 mg/4. uke.
- de ulike terapeutiske doseringer av OLAI var like gode til å forhindre tilbakefall som oral olanzapin

Effektparametere var blant annet positive and negative syndrom scale (PANSS), tid til avsluttet behandling, bivirkninger og sykehusinnleggelser.

Studien inkluderte 1 050 pasienter, hvorav 70,7 % fullførte. Gruppen som fikk oral olanzapin hadde en gjennomsnittlig daglig dosering på 14,3 mg, mens gruppen som fikk terapeutiske doseringer med OLAI hadde en gjennomsnittsdosering tilsvarende 15 mg daglig.

Det ble ikke funnet signifikante forskjeller på noen av effektparameterne mellom terapeutisk dosering av OLAI og oral olanzapin. Oral olanzapin og terapeutisk dosering av OLAI var bedre enn OLAI med doseringen 45 mg/4. uke.

Studien viser at OLAI gir tilsvarende effekt som oral olanzapin under klinisk utprøving. Det kan da synes meningsløst å betale for OLAI når effekten av oral behandling er like god. I klinisk praksis vil man imidlertid se en bedre effekt av depotbehandling enn oral behandling fordi compliance øker. Deltagere i utprøvinger av antipsykotiske legemidler er svært selektert nettopp for å sikre at nok deltagere deltar lenge nok til å få nok data til å teste hypotesen studien prøver ut. En selektert studiepopulasjon med schizofrene vil derfor avvike fra den "normale" populasjonen med schizofrene, med hensyn til compliance og dermed også effekt

av oral behandling versus depotbehandling. Dette forsterkes av at oppfølgingen av deltagere i en klinisk studie er tettere enn i klinisk praksis.

*For Legemiddelverkets kommentarer se kapitell 4.*

### **Bivirkninger [7]**

Bruk av olanzapin fører til betydelig vektøkning hos svært mange pasienter, uavhengig av vekt ved oppstart av behandlingen. Vektøkning på  $\geq 7$  % av initiell kroppsvekt ved korttidsbehandling forekommer hos mer enn 10 %, og  $\geq 15$  % økning er vanlig, og forekommer hos mer enn 1 %. Ved langvarig eksponering var vektøkning på  $\geq 25$  % svært vanlig. I tillegg påvirker olanzapin andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, som for eksempel kolesterol og HbA1c. Endringer i metabolske risikofaktorer følges ikke alltid av vektøkning. Det er derfor svært viktig at pasienten følges opp med tanke på hjerte- og karproblematikk, spesielt fordi pasienter med schizofreni har nesten dobbelt så høy dødelighet som normalbefolkningen på grunn av denne typen sykdommer.

Andre hyppige bivirkninger er forhøyede prolaktinnivåer, somnolens, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, utslett, utmattethet og ødem.

OLAI er en injeksjon og har derfor bivirkninger knyttet til injeksjonsstedet. Slike bivirkninger forekom hos ca. 8 % av pasientene. Den vanligst rapporterte bivirkning relatert til injeksjonsstedet var smerte hos 5 % av pasientene, mens andre rapporterte bivirkninger var etter synkende frekvens: Hudnoduler, erytem, uspesifikke reaksjoner på injeksjonsstedet, irritasjon, ødem, blåmerke, blødning, følelsesløshet. Disse hendelsene oppsto hos 0,1 til 1,1 % av pasientene.

I tillegg til reaksjoner på injeksjonsstedet kan pasienten få symptomer tilsvarende en overdosering med olanzapin. Dette postinjeksjonssyndromet kjennetegnes av sedasjon (varierer fra mild sedasjon til koma) og /eller delirium (inkludert forvirring, desorientering, opphisselse, angst og annen kognitiv svekkelse). Andre noterte symptomer inkluderer ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, aggresjon, svimmelhet, svakhet, hypertensjon og krampe. Syndromet er sjeldent og forekommer ved  $< 0,1$  % av injeksjonene. Forekomsten av syndromet er uavhengig av tidligere vellykkede injeksjoner, da syndromet skyldes injisering i en større blodåre og ikke pasientens toleranse for injeksjon eller virkestoff. Det er derfor viktig at pasienten er under observasjon i tre timer etter injeksjonen er satt. Observasjonen skal skje i lokaler som har mulighet for medisinsk behandling og hvis det er mistanke om overdosering skal pasienten observeres helt til symptomer og tegn på overdosering har opphørt.

## **5 En legemiddeløkonomisk analyse av OLAI**

### **5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat**

Refusjonssøker har utført en cost-utility-analyse med kostnader per vunnet QALY (kvalitetsjusterte leveår) som utfallsmål og en kostnadseffektivitetsanalyse med kostnader per

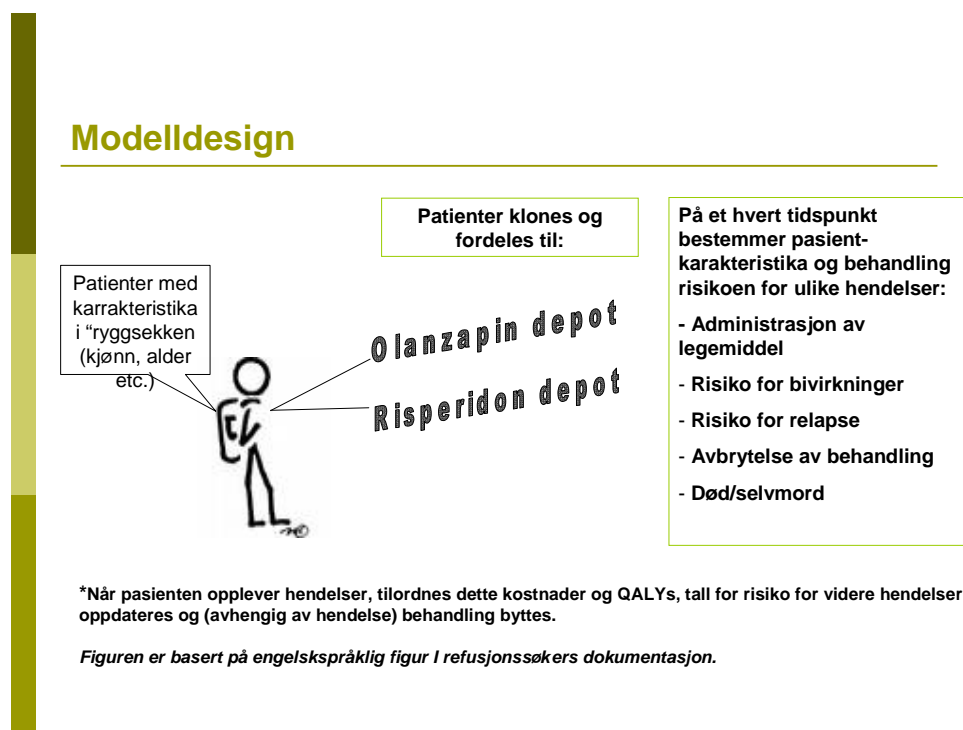


unngått tilbakefall/forverring (relapse) som utfallsmål. I analysene sammenliknes OLAI med risperidon langtidsvirkende injeksjon, RLAI. Pasientpopulasjonen i analysene er schizofrene som har respondert positivt på oral olanzapin eller risperidon og som har vanskeligheter med å følge daglig tablettbehandling.

Refusjonssøker har valgt RLAI som komparator, da dette per i dag er den eneste andre depotformuleringen av atypiske antipsykotika. RLAI har dessuten forhåndsgodkjent refusjon.

Analysene er gjort ved en Discrete Event Simulation (DES)-modell. I DES-modeller simuleres behandling, nytte og kostnader for enkeltpasienter. Refusjonssøker argumenterer med at DES-modeller tillater en mer realistisk modellering av schizofreni og behandlingsforløp. I søkers modell huskes den kliniske historien, som antall tidligere tilbakefall, til hvert individ. I modellen er tiden kontinuerlig, i motsetning til i Markov-modeller der tiden stykkes opp i syklusperioder. Dette åpner for større nøyaktighet i timing av hendelser i simuleringene. Videre kan pasienter være i flere stadier (behandling, tilbakefall, tar ikke medisin osv.) på samme tid.

Figuren under viser en skisse av modellen.



Kostnadene i analysene er sett i et samfunnsperspektiv. Dog er indirekte kostnader knyttet til produksjonstap, ikke inkludert.

Tidshorisonen for hovedanalysen er 5 år for både kostnader og helseeffekter. Både kostnader og nytte er diskontert med en årlig rate på 4 %.

I analysen doseres legemidlene som følgende:

- OLAI:
  - o De første 56 dagene: 405 mg hver 28.dag
  - o Etter 56 dager: 300 mg hver 28.dag
- RLAI:
  - o 37,5 mg hver 14.dag + oral supplement de 3 første ukene

## 5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

### Forutsetninger og input i modellen

Enveis sensitivitetsberegninger (jmf kapittel 5.5) indikerer at følgende variable knyttet til helseeffekt betyr særlig mye for resultatet i modellanalysen: tilbakefall-rater, rater for avbrytelse av behandlingen og nyttevekter. For å finne modellverdiene for disse parametrene utførte søker systematiske litteratursøk. Søkene ble gjort i MEDLINE, Embase og Cochrane for rater for tilbakefall og behandlingsavbrudd, med krav om minst 6 måneders follow-up, og i MEDLINE (samt håndstøk) for nyttevektene.

Det ble ikke identifisert noen studier med head-to head-sammenlikninger mellom OLAI og RLAI. Men, 16 relevante artikler om virkning på tilbakefall og 40 relevante artikler om avbrytelse av behandlingen (discontinuations) ble funnet og vurdert med tanke på en indirekte sammenlikning. På grunn av metodologiske vansker med å ekstrahere disse utfallene fra randomiserte kontrollerte forsøk, ble ratene basert på ikke-blindede studier – som ifølge refusjonssøker var sammenliknbare med henhold til studiedesign og pasienter. Søker fremhever at ikke-blindede studier kan forventes å inkludere en mindre selektert gruppe enn observasjonsstudier. Søker mener derfor at den studerte pasientgruppen vil være likere den man ser i klinisk praksis; mindre stabile og med lavere grad av compliance.

For å få sammenliknbare data i analysen, ble "all-cause hospitalisation" brukt som en operasjonaliserbar "definisjon" av tilbakefall. Tabell 2 viser tilbakefall-ratene brukt i analysen.

Tabell 2. Årlige tilbakefall-rater ved bruk av OLAI eller RLAI

Behandling	Årlig hazard-rate	Kilde
OLAI	13,15 %	HGKB-studien [8]
RLAI	18,65 %	Vektet gjennomsnitt av følgende studier (ratene i parentes): Chue et al 2005 [9] (36,27%), Fleischhacker et al 2003 [10] (18 %),

		Llorca et al 2008 [11](10,33%)
Relativ risiko (RR) for tilbakefall (som gir sykehusinnleggelser) i modellen	1,42	
Kilde: Eli Lilly.		

*Legemiddelverkets vurdering:*

*Å gjøre indirekte sammenligninger er i seg selv usikkert. Når man i tillegg har en så lite homogen gruppe som pasienter med schizofreni blir det ikke lettere. Nedenfor følger Legemiddelverkets vurdering av de ulike studiene og den indirekte sammenligningen.*

*Å bruke alle sykehusinnleggelser uavhengig av årsak virker rart, da det er psykiatriske innleggelser vi er interessert i. Videre er det vanskelig å se om det er den absolutte forekomsten av alle sykehusinnleggelser som oppgis i Fleischhacker og Llorca, fordi innleggelse ikke var et definert endepunkt i studiene, slik at betegnelsen ikke er beskrevet godt nok til å vite hva den inkluderer/ekskluderer.*

*Chue og Fleischhacker bruker de samme bakgrunnstallene. Fleischhacker har bare oppgitt sykehusinnleggelser for hele pasientpopulasjonen, mens Chue har tatt utgangspunkt i en gruppe av pasientene og sett på antall innleggelser. Chue har ekskludert pasienter som fikk risperidon 75 mg/2. uke og er mest aktuell. Chue har imidlertid telt alle pasienter som var innlagt ved studiestart som om de hadde en hospitalisering. Dette gjør at raten ikke er sammenlignbar med de andre innleggesratene.*

*Llorca har ikke oppgitt antall innleggelser gjennom studien, men bare sett på antall pasienter som er innlagt ved studieslutt og gir dermed ikke noe grunnlag for å angi antall innleggelser.*

*HGKB-studien var en oppfølgingsstudie av pasienter som hadde deltatt i en av tre andre studier; HGKA [12] som varte i 24 uker, HGJZ [13] som varte i 8 uker og LOBS som Legemiddelverket ikke har mottatt noe mer informasjon om. Bare å skulle sammenligne pasientene i HGKB studien med pasientene i Chue, Fleischhacker og Llorca er vanskelig. 77 % av deltagerne som det oppgis innleggesrate for i HGKB-studien kommer fra HGKA-studien. Det vil si at de allerede har vært igjennom en studie på 24 uker, slik at deltagerne er ganske selekterte i forhold til risperidon-studiene. Dette understøttes av forskjellene i antall pasienter som slutter i de ulike studiene. I HGKB var det 23,4 % som sluttet før studieslutt, mens i Fleischhacker/Chue var det 35 %/29 % og i Llorca 55,7 % . Innleggesraten i HGJZ var svært forskjellig fra HGKA, henholdsvis 35,6 % og 8,0 %. Når flest pasienter i HGKB-studien kommer fra HGKA påvirker dette selvsagt innleggesraten i HGKB, uten at man kan si om det gir et bedre estimat eller ikke.*

*På bakgrunn av de ovenfor nevnte svakhetene i de foreliggende data mener Legemiddelverket at dokumentasjonen er for mangelfull til å vise om OLAI gir færre tilbakefall og/eller sykehusinnleggelser - enn RLAI.*

Modellen inneholder også forutsetninger om risiko for tilbakefall i perioder der pasienten ikke behandles og for hvordan den relative risikoen for tilbakefall justeres i forhold til hvor mange tilbakefall pasienten har hatt før. Parameterverdiene er ikke behandlingsspesifikke. De er hentet fra hhv. Gilbert et al (1995) [14] og en finsk observasjonsstudie av Tiihonen et al (2006) [15].

Modellen inneholder både pasientinitierte og legeinitierte avbrytelser av behandlingen. Pasientinitierte avbrytelse av behandlingen er her definert som at pasienten ikke møter opp på depot-klinikken for å få neste injeksjon. Tabell 3 viser ratene for pasientinitierte avbrytelser av behandlingen som brukes i modellen.

Tabell 3: Årlige rater for pasientinitierte avbrytelser av behandlingen

Behandling	Årlig hazard-rate	Kilde
OLAI	27,28 %	HGKB-studien [8]
RLAI	41,90 %	Vektet gjennomsnitt av følgende studier (ratene i parentes): Lasser et al 2005 [16] (33,60 %), Fleishhacker et al 2003 [10] (34,96 %), Lindenmayer et al 2007 [17] (56,95 %)
Relativ risiko (RR) for behandlingsavbrudd i modellen	1,54	
Kilde: Eli Lilly.		

*Legemiddelverkets vurdering:*

*Også i denne sammenligningen er det foretatt en dobbelttelling, da pasientene fra Lasser er tatt fra Fleischhacker sin studie. Etter denne justeringen ser det ut til at andelen som avslutter behandling med RLAI er enda høyere enn først beregnet, sammenliknet med andelen som avslutter behandlingen med OLAI.*

*Det foreligger ingen studier der RLAI og OLAI sammenlignes direkte. Dette gjør det vanskelig å sammenligne legemidlene. Imidlertid er dette to velkjente virkestoffer, hvis virkning er godt dokumentert i studier med oral behandling. Legemiddelverket har ikke funnet noe som tyder på at injeksjonsformene har mindre effekt enn oral formulering, heller omvendt jmf kapitell 4. I metaanalyser og systematiske oversikter er det generelt vist lik eller noe bedre effekt, lengre tid før avbrutt behandling og lavere antall sykehusinnleggelses ved bruk av oral olanzapin fremfor oral risperidon [18, 19]. Legemiddelverket har derfor ingen grunn til å anta at OLAI skal ha noen dårligere effekt enn RLAI i den aktuelle pasientgruppen.*

Søket etter nyttevekter avdekket at datagrunnlaget for tilbakefall generelt og nyttevektene i modellen er begrenset. Legemiddelverket satte spørsmålsteget ved dette, og søker gjorde et utvidet og oppdatert søk. Konklusjonen var fortsatt at datagrunnlaget var begrenset. For å framskaffe relevante modelldata utførte refusjonssøker en tilleggsanalyse basert på en eksisterende database for schizofreni, for å anslå nyttevekter for "ikke-tilbakefall", tilbakefall, vektøkning, ekstrapyramidale symptomer (EPS), tardive dyskensia, sedation/tretthet og seksuell dysfunksjon vektøkning. Nyttvekt-analysen var basert på Schizofrenia in health outcomes (SOHO)-studien. SOHO er en 3 år lang prospektiv, observasjonsstudie med over 10 000 schizofreni-pasienter i 10 europeiske land [20]. Pasientene fylte blant annet ut EQ-5D spørreskjemaer ved studiestart og underveis i studieperioden. Nyttedata er tilgjengelige for 5 086 pasienter. Britiske time-trade-off- tariffen ble brukt.

I beregningen av tilbakefall-nyttene ble følgende gjort: Tilbakefall ble definert som minst 1 punkts økning i Global Clinical Impression (CGI) overall score, og at økningen ender i en CGI overall rating på 4 eller mer eller i en sykehusinnleggelse. Tabell 4 viser nyttevektene som blir brukt i modellen.

Tabell4: Nyttvektene knyttet til tilbakefall i modellen

Tilstand	N	Gjennomsnitt	Standardavvik
Basis nyttenivå, uten tilbakefall	3812	0,770	0,194
Endring i nyttenivå			
- ved tilbakefall	1274	-0,182	0,277
- 6 måneder etter tilbakefall	1055	-0,104	0,260
- 12 måneder etter tilbakefall	842	-0,069	0,258
- 18 måneder etter tilbakefall	601	-0,070	0,265

Kilde: Eli Lilly. Data fra SOHO-analysen

Etter søk i publisert litteratur vurderer Legemiddelverket datagrunnlaget for nyttevekter som er relevante for modellanalysen til å være begrenset. Søker har derfor basert nyttevektene i modellen på egne, upubliserte analyser. Legemiddelverket anser de benyttede nyttevektene som relativt usikre.

I tillegg inneholder modellen forutsetninger om sannsynlighet for bytte av behandling, risiko for død, bivirkningsrater og nytte knyttet til enkelte bivirkninger. Bivirkningene som ble definert i modellen er vektøkning, ekstrapyramidale symptomer (EPS), tardive dyskensia, sedation/tretthet, seksuell dysfunksjon og post injection sedation syndrome (kun for OLAI). Disse faktorene ser ut til å ha mindre betydning for modellanalysens resultater.

### 5.3 Kostnader

#### Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene (eks mva) i analysen er slik:

- OLAI:

- De første 56 dagene: 112,51 kroner per dag
- Etter 56 dager: 91 kroner per dag
- RLAI:
  - De 3 første ukene: 91,98 kroner + 12,50 kroner (oral supplement) = 104,48 kroner per dag
  - Etter de 3 første ukene: 91,98 kroner per dag

Kilde for kostnadstallene er Legemiddelverkets prisdatabase per desember 2008 og antakelser fra Eli Lilly om doseringer m.m.

Legemiddelkostnadene for OLAI er høyere enn for RLAI de første 56 dagene, men så vidt lavere den påfølgende tiden.

Refusjonssøker har i budsjettberegning analysen beregnet legemiddelkostnader (inkl mva) per pasient per år i det første og andre behandlingsåret. Disse vises i tabell 5.

Tabell 5: Legemiddelkostnader for OLAI og RLAI per år med full behandling. Priser fra 13.mai 2009

	År 1	År 2 osv.
OLAI	43 321 kr	43 578 kr
RLAI	41 136 kr	43 322 kr
Kilde: Eli Lilly		

#### Legemiddelverkets vurdering:

Kostnaden av OLAI baseres på en dosering tilsvarende 10 mg oral olanzapin daglig. I de kliniske studiene tilsvarte gjennomsnittsdoseringen med OLAI 15 mg oral olanzapin, mens den gjennomsnittlige doseringen med oral olanzapin var 14,3 mg. Pasienter som skal behandles med OLAI vil som regel være svært syke og det er ikke unaturlig å anta at de vil trenge en høyere dosering enn laveste effektive dose. Videre viser en doseundersøkelse av olanzapin som ble foretatt hos 80 norske psykiatere at for 208 pasienter var den gjennomsnittlige daglige doseringen 15,6 mg og medianen 15 mg [21]. Legemiddelverket etterspurte derfor nye analyser der det ble brukt høyere doseringer av OLAI.

Da doseringen for RLAI også var relativt lav i søkers hovedanalyse, ble denne oppjustert noe basert på tall fra Reseptregisteret.

#### Administrasjon av legemidlene

Kostnadene per tilfelle av administrasjon av OLAI er satt lik tariffen for et besøk hos psykiater, 982,50 kroner pluss kostnaden til 3 timers observasjonstid etter injeksjonen. For de tre timene er takst P12 (= 113 kroner) brukt per time. Totalt blir dette 1 321,50 kroner for hver administrasjon av OLAI.

Kostnadene per tilfelle av administrasjon av RLAI er satt lik tariffen for et besøk hos psykiater, 982,50 kroner

Taksten for besøk hos psykiater er basert på Forskrift om godtgjørelse av utgifter til legehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale foretak, 2008, takst 201 b (egenandel) og takst P12 (utredning eller behandling). Dessuten antes det at de to takstene i alt utgjør 40 % av totalkostnaden, slik det skaleres opp fra 40 til, 100 % i beregningen (jfr rammefinansiering).

### **Kostnader i helsetjenesten ellers**

Enhetskostnader for ressursbruk ellers i helsetjenesten er hentet fra følgende kilder: SAMDATA Sektorrapport for det psykiske helsevernet 2006 2/07, poliklinikkforskriften samt Statistisk sentralbyrå.

Følgende kostnader er tatt med i analysen:

- Gjennomsnittlig kostnad ved behandling av et tilbakefall: 109 564 kroner for innlagte pasienter og 1 028,50 kroner for besøk hos spesialist/poliklinikk. Dette er gjennomsnittskostnader for et tilbakefall og påløper for hvert tilbakefall uavhengig hvor lenge tilbakefallet varer i modellen. Anslaget for innlagte pasienter er viktig i modellen. Anslaget er i hovedanalysen et produkt av antatt innleggelseslengde på 14 døgn og kostnad per innleggelsesdøgn på 7826 kroner. 14 døgn innleggelseslengde kommer fra median innleggelseslengde på sykehus for diagnostisert schizofreni SAMDATA sektorrapport for det psykiske helsevernet 2006 2/07. Døgnkostnad på 7 856 kroner kommer fra SAMDATA "Tilleggstabeller til SAMDATA Nøkkeltall for spesialisthelsetjenesten 2006 – Tabeller på helseforetaksnivå". På forespørsel fra Legemiddelverket om en nærmere vurdering av kostnadsanslaget anfører søker blant annet følgende grunner til at anslaget kan være konservativt:
  - Kostnadene inkluderer ikke kostnader til innleggelse med maksimum nivå på sikkerheten.
  - Noen pasienter skrives ut fra sykehus til behandling ved DPS, sykehjem og andre institusjoner for langtidsbehandling. Kostnader til slik behandling er ikke inkludert.
  - Innleggelseslengden ved schizofreni-tilbakefall i Sverige er i snitt 52 døgn (<http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistikdatabas/>), mens det søkers analyse kun er antatt 14 døgn.
- Kostnader til rutinebehandling etter tilbakefall-innleggelse, er satt til null i analysen, på grunn av manglende data.
- Kostnader til behandling av bivirkninger. Dette betyr lite i analysen.
- Kostnader ved bytte av behandling. Dette betyr også lite i analysen.

Indirekte og ubestemte kostnader er ikke inkludert i analysen.

## 5.4 Resultater

Tabell 6 viser resultatene for effekter på helsemål fra hovedanalysen.

Tabell 6: Helseeffekter i hovedanalysen. Gjennomsnittsverdier per pasient

Utfallsmål	OLAI	RLAI
Leveår	4,38	4,35
QALYs	3,07	3,00
Tilbakefall (ikke diskonterte)	1,41	1,81
Bivirkninger (ikke diskonterte)	0,86	1,28
Behandlingsavbrytelser (ikke diskonterte)	1,24	1,68
Bytte av legemiddel	0,18	0,19

Kilde: Eli Lilly. Basert på gjennomsnitt av 100 simuleringer, hver med 1000 pasienter

Sammenliknet med RLAI gir OLAI, ifølge analysen, en liten gevinst i antall leveår og antall QALYs. Dette er en følge av færre tilbakefall, bivirkninger og avbrytelser av behandlingen.

Tabell 7 viser effekter på kostnader i hovedanalysen.

Tabell 7. Kostnader i hovedanalysen gitt i kroner som gjennomsnittsverdier per pasient.

Kostnader til	OLAI	RLAI
Legemidler	174 574	173 136
Administrasjon av legemidler	73 312	95 841
Behandling av tilbakefall	146 959	189 092
Behandling av bivirkninger	30	4
Bytte av legemiddel	167	182
<b>Total</b>	<b>395 042</b>	<b>458 255</b>

Kilde: Eli Lilly. Basert på gjennomsnitt av 100 simuleringer, hver med 1 000 pasienter

Sammenliknet med RLAI gir OLAI, ifølge analysen, en kostnadsbesparing – hovedsakelig gjennom lavere kostnader til administrasjon av legemiddelbehandlingen og behandling av tilbakefall. Selve legemiddelkostnadene for de to behandlingalternativene synes å være i samme størrelsesorden.

At OLAI har lavere kostnader enn RLAI til administrasjon av injeksjon skyldes at OLAI administreres mindre hyppig (hver 28.dag) enn RLAI (hver 14.dag). Dette mer enn veier opp for at kostnaden per administrasjon er noe høyere for OLAI på grunn av 3 timers oppfølging etter injeksjon.



Tabell 8 viser den beregnede kostnadseffektiviteten av OLAI i hovedanalysen.

Tabell 8: Kostnadseffektivitet av OLAI i hovedanalysen.

Utfallsmål	OLAI	RLAI	Differanse
Kostnader (kroner)	395 042	458 255	-63 213
QALYs	3,07	3,00	0,07
Tilbakefall	1,41	1,81	-0,4
Inkrementell kostnad per vunnet QALY - OLAI vs RLAI			Dominant
Inkrementell kostnad per unngått tilbakefall - OLAI vs RLAI			Dominant
<i>Kilde: Eli Lilly. Basert på gjennomsnitt av 100 simuleringer, hver med 1000 pasienter</i>			

Sammenliknet med RLAI gir OLAI, ifølge analysen, en kostnadsbesparing og en noe bedre effekt mht QALYs og antall tilbakefall. Refusjonssøker konkluderer med at OLAI dermed er dominant behandling i sammenlikningen.

### 5.5 Sensitivitets- og scenarionalyser

I sin hovedrapport utførte refusjonssøker enveis sensitivitetsanalyser og konkluderer med følgende:

- Parametre som modellresultatene er svært sensitive for:
  - Årlige hazard-rater for hhv. tilbakefall og discontinuation
  - Kostnader ved tilbakefall
  - Tidshorisonten i analysen. Lengre tidshorisont gir gunstigere resultater for OLAI (ifht RLAI)
- Parametre som modellresultatene er moderat sensitive for:
  - Nyttevekter, særlig for tilbakefall
  - Bivirkninger

Søker har også utført probabilistisk sensitivitetsanalyse. For årlige hazardrater for tilbakefall, discontinuation og bivirkninger er det antatt en uniform fordeling med +/-30 % spredning. For nytte og kostnadsparametre er det antatt normalfordeling med standardavvik fra relevante studier.

I følge analysen er sannsynligheten for at OLAI er kostnadseffektiv sammenliknet med RLAI 97 % hvis "grensen" for kostnadseffektivitet er 500 000 kr per vunnet QALY.

Etter forespørsel fra Legemiddelverket utførte også søker scenarionalyser der doseringen av (og dermed legemiddelkostnaden for) OLAI og RLAI varierte, og der effektforskjellen mellom legemidlene også ble satt til null i enkelte scenarier.

Legemiddelverket vurderer at en dosering av OLAI basert på gjennomsnittlig dosering av oral olanzapin på 10 mg, som i søkers hovedanalyse, synes for lavt, jfr diskusjon av legemiddelkostnadene i kapittel 5.3.

Søker gjorde scenario-analyser der OLAI-dosene var basert på hhv. 12,9, 15 og 20 mg oral olanzapin. 12,9 mg er basert på Eli Lilly Data On File for doseringer i den europeiske delen av HGKB-studien. 15 mg er dels basert på doseundersøkelsen referert foran i denne rapporten og dels basert på data fra søkers kliniske studiedokumentasjon av OLAI. 20 mg er utgangspunktet for den høyeste OLAI-dosen. Tall fra Reseptregisteret indikerer at 41 mg er gjennomsnittlig dose RLAI i Norge. Dosen er derfor brukt i de fleste scenariene.

Det ble også gjort sammenlikning mellom RLAI 50 mg og OLAI basert på 20 mg olanzapin, det vil si de høyeste tilgjengelige dosene. Men, 50 mg RLAI og OLAI basert på 20 mg olanzapin er ikke ekvivalente, så sammenlikningen har begrenset verdi.

På grunn av begrensningene i effektdokumentasjonen jmf. kapittel 5.2, ønsket også Legemiddelverket å se om OLAI fortsatt er kostnadseffektiv dersom det ikke var effektforskjell mellom OLAI og RLAI.

I tabell 9 til 12 vises resultatene for de viktigste scenariene.

Tabell 9: Kostnadseffektivitet av OLAI i scenarioanalyse som sammenligner OLAI basert på 12,9mg olanzapin vs RLAI 41 mg. Effektforskjell som i hovedanalyse.

Utfallsmål	OLAI	RLAI	Differanse	ICER
Kostnader (kr)	437 537	479 483	-41 947	OLAI er dominant
-herunder				
---legemidler	214 012	194 441	19 571	
---adm. av legemidler	75 948	96 155	-20 207	
---behandling av tilbakefall	147 379	188 702	-41 322	
QALYs	3,07	3,00	0,07	

Kilde: Eli Lilly.

Tabell 10: Kostnadseffektivitet av OLAI i scenarioanalyse som sammenligner OLAI basert på 15mg olanzapin vs RLAI 41 mg. Effektforskjell som i hovedanalyse.

Utfallsmål	OLAI	RLAI	Differanse	ICER
Kostnader (kr)	445 623	480 426	- 34 803	OLAI er dominant
-herunder				
---legemidler	222 098	195 384	26 715	
---adm. av legemidler	75 948	96 155	-20 207	
---behandling av tilbakefall	147 379	188 702	-41 322	
QALYs	3,07	3,00	0,07	

Kilde: Eli Lilly.

Tabell 11: Kostnadseffektivitet av OLAI i scenarioanalyse som sammenligner OLAI basert på 12,9 mg olanzapin vs RLAI 41 mg. Ingen effektforskjell mellom OLAI og RLAI

Utfallsmål	OLAI	RLAI	Differanse	ICER
Kostnader (kr)	478 696	484 506	-5 810	Egentlig en kostnads-minimerings-analyse. Kostnadene ved OLAI er noe lavere enn kostnadene enn ved RLAI
-herunder				
---legemidler	212 279	194 365	17 914	
---adm. av legemidler	72 211	95 940	-23 729	
---behandling av tilbakefall	193 994	194 011	-17	
QALYs	3,00	3,00	0,0	

Kilde: Eli Lilly.

Tabell 12: Kostnadseffektivitet av OLAI i scenarioanalyse som sammenligner OLAI basert på 15 mg olanzapin vs RLAI 41 mg. Ingen effektforskjell mellom OLAI og RLAI

Utfallsmål	OLAI	RLAI	Differanse	ICER
Kostnader (kr)	486 629	485 426	1203	Egentlig en kostnads-minimerings-analyse. Kostnadene ved OLAI er så vidt høyere enn kostnadene enn ved RLAI
-herunder				
---legemidler	220 213	195 286	24 926	
---adm. av legemidler	72 211	95 940	-23 729	
---behandling av tilbakefall	193 994	194 011	-17	
QALYs	3,00	3,00	0,0	

Kilde: Eli Lilly.

Scenariene indikerer at selv med høyere doser av OLAI (basert på hhv. 12,9 mg og 15 mg olanzapin) synes OLAI kostnadseffektivt ifht RLAI – gitt at man tror på effektforskjellen brukt i analysene. Dersom man har en mer konservativ tilnærming til effektdataene, og antar at det ikke er effektforskjell mellom OLAI og RLAI, er de samlede kostnadene i samme størrelsesorden for OLAI og RLAI.

Legemiddelverket vurderer derfor at det er sannsynlighetsovervekt for at OLAI er minst like kostnadseffektivt som RLAI for den aktuelle pasientgruppen, gitt dataene forelagt.

## 6 Diskusjon

### 6.1 En totalvurdering

#### **Styrker ved søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som styrker søkers konklusjon:**

- Valg av komparator og analysemetode er relevant. Foruten OLAI er RLAI i dag den eneste depotformuleringen av atypiske antipsykotika. RLAI har forhåndsgodkjent refusjon.
- Analysene er i all hovedsak ryddige, grundige og transparente.
- Tidshorizonten på 5 år i analysen virker som et rimelig resultat av avveiningen om å ha analysen lang nok til å få med vesentlige effekter – delvis støttet av data, men samtidig ikke så lang at mer spekulative antagelser må gjøres.
- Til tross for en viss usikkerhet knyttet til hhv. modell, kostnader og mulig omfang av OLAI-bruken, vurderer Legemiddelverket:
  - Ut ifra formålet i denne søknaden synes den helseøkonomiske modellen å være relativt hensiktsmessig.
  - En av de mest sentrale kostnadene, kostnader ved innleggelse som følge av tilbakefall, er muligens konservativt anslått.
  - Det at OLAI er en form for behandling som ikke kan avbrytes, enten på grunn av personlig ønske eller oppståtte bivirkninger, foruten hver 2. eller 4. uke etter en administrasjon, kan være et argument for at det er relativt liten fare for utgliding av OLAI-bruken.
- Usikkerheten er belyst ved enveis sensitivitetsanalyser, scenarioanalyser og probabilistiske sensitivitetsanalyser.

#### **Begrensninger ved søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som svekker søkers konklusjon:**

- Søker skriver at det ikke finnes spesifikke effektstudier for pasientpopulasjonen i modellen. De indirekte sammenlikningene innebærer metode- og datamessige begrensninger og usikkerhet.
- Upubliserte effekt- og nytte data er benyttet.
- Observasjonsstudier, og ikke randomiserte kontrollerte studier, er benyttet for noen parametre (relative risk given history), hvilket innebærer risiko for bias.
- Tilbakefall off treatment-dataene er hentet fra en relativt gammel studie
- Doseringene av OLAI og dermed legemiddelkostnadene synes for lave i søkers hovedanalyse. Dette er imidlertid tatt høyde for i scenario-analyser.
- Det er en risiko for at virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett blir vesentlig høyere enn søker anslår, dersom OLAI i større grad enn det søker hevder, vil fortrenge oral olanzapin.

### Samlet vurdering

Det er relativt stor usikkerhet rundt effektdataene, men ut ifra indirekte sammenlikninger og effektdata for orale formuleringer av legemidlene, synes OLAI å ha minst like god effekt som RLAI. Det er også usikkerhet knyttet til hva som blir gjennomsnittlig dosering av OLAI i praksis, og dermed hva legemiddelkostnadene knyttet til OLAI blir. Men, scenarioanalyser med ulike doseringer av OLAI indikerer at samlede kostnader vil kunne bli omlag i samme størrelsesorden for de to legemidlene, selv i tilfelle OLAI ikke har bedre effekt enn RLAI. Høyere legemiddelkostnader ved OLAI sammenliknet med RLAI, motvirkes i grove trekk av lavere kostnader til administrasjon av OLAI som følge av at OLAI ikke trengs gis så ofte som RLAI. Samlet sett vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at OLAI er minst like kostnadseffektiv som RLAI for den aktuelle pasientgruppen, gitt dataene forelagt.

Legemiddelverket anbefaler derfor at det innvilges refusjon for ZypAdhera med den refusjonsinformasjonen som er gitt innledningsvis.

### 6.2 Budsjettkonsekvenser

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7 Konklusjon

Søker har sendt inn legemiddeløkonomiske analyser der ZypAdhera sammenliknes med Risperdal Consta og der kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår er sentralt utfallsmål. Usikkerhet knyttet til effektdata basert på indirekte sammenlikninger og dosering av legemidlene er belyst ved sensitivitetsanalyser. Ut ifra disse analysene anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at ZypAdhera er minst like kostnadseffektiv som Risperdal Consta i depotbehandling for omsøkte refusjonsberettiget bruk med samme forskrivingsvilkår som for Risperdal Consta: *Behandlingen bør være*

*instituert i psykiatrisk sykehus, avdeling eller poliklinikk eller av spesialist i psykiatri, og for den videre forskrivning bør det foreligge erklæring fra slik instans om det er indisert å fortsette behandlingen ambulant.*

ZypAdhera kan dessuten være et viktig behandlingstilskudd som gir flere alternativer for pasienter som trenger depotbehandling.

Legemiddelverket anser at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i Legemiddelforskriftens § 14-13 er oppfylt.

Basert på en rekke alternative, og svært usikre, beregninger av mulige virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett, anser Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 2014 overskrides dersom ZypAdhera innvilges forhåndsgodkjent refusjon i 2009. Legemiddelverket sender derfor saken videre til Helse- og omsorgsdepartementet.

Statens legemiddelverk, 25-09-2009

Kristin Svanqvist (e.f)  
seksjonssjef

Morten Aaserud  
seniorrådgiver

Urds Andestad  
forsker

## 8 Referanser

1. Johannessen T., L.I., Arntzen K. J., Johannessen M., Johannessen T. A. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*. 2008 10.06.2008 [cited; Available from: <http://www.legehandboka.no/>].
2. Folkehelseinstituttet. *Schizofreni*. 2007 [cited 2008 13.06.2008]; Available from: [www.fhi.no](http://www.fhi.no).
3. Schultz S.H., N.S.W., Shields C.G., *Schizophrenia: a review*. American Family Physician, 2007. **75**: p. 1821-1829.
4. Andreassen, O.A., *Schizofreni*, in *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007*, V. A., Editor. 2007, Foreningen for utgivelse av Norsl legemiddelhåndbok: Oslo.
5. *Reseptregisteret*, Folkehelseinstituttet. 2009.
6. *HGKA Clinical Study Report*. 2007, data on file, Eli Lilly.
7. *Preparatomtale for Zypadhera*. [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch\\_80333.aspx?SearchID=00c58560-901d-4788-a2cb-c68bf347cb55](http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=00c58560-901d-4788-a2cb-c68bf347cb55)].
8. *HGKB*. 2008, Eli Lilly.
9. Chue, P., et al., *Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets*. Eur Neuropsychopharmacol, 2005. **15**(1): p. 111-7.
10. Fleischhacker, W.W., et al., *Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(10): p. 1250-7.
11. Llorca, P.M., et al., *Long-term remission in schizophrenia and related psychoses with long-acting risperidone: results obtained in an open-label study with an observation period of 18 months*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2008. **46**(1): p. 14-22.
12. *HGKA*. 2008, Eli Lilly.
13. *HGJZ*. 2008, Eli Lilly.
14. Gilbert, P.L., et al., *Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(3): p. 173-88.
15. Tiihonen, J., et al., *Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study*. BMJ, 2006. **333**(7561): p. 224.
16. Lasser, R.A., et al., *Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial*. Int J Neuropsychopharmacol, 2005. **8**(3): p. 427-38.
17. Lindenmayer, J.P., et al., *Long-term safety and tolerability of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. **17**(2): p. 138-44.
18. Leucht, S., et al., *A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(2): p. 152-63.
19. Ringerike, T., et al., *Effekt og sikkerhet av første- og annengenerasjons antipsykotika ved schizofreni hos voksne*. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 08-2009, 2009.
20. Haro, J.M., et al., *The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment*. Acta Psychiatr Scand, 2003. **107**(3): p. 222-32.
21. *Dosage Mapping in Schizophrenia*. 2007, IMS Medical Radar.

### Vedlegg 1. Budsjettvirkninger

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]