

SÖKANDE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Wexham Springs, Framwood Road
Wexham, SL3 6PJ

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-06-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
ABILIFY MAINTENA	Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsus	300 mg	Injektionsflaskor, 300 mg + 2 ml	382169	3 168,00	3 278,50
ABILIFY MAINTENA	Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsus	400 mg	Injektionsflaskor, 400 mg + 2 ml.	063897	3 168,00	3 278,50

ANSÖKAN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
ABILIFY MAINTENA	Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsus	300 mg	Injektionsflaskor, 300 mg + 2 ml	382169	3 168,00
ABILIFY MAINTENA	Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsus	400 mg	Injektionsflaskor, 400 mg + 2 ml.	063897	3 168,00

UTREDNING I ÄRENDET

Abilify Maintena är ett antipsykotiskt läkemedel som innehåller den aktiva substansen aripiprazol. Abilify Maintena är avsett för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som stabiliserats med oral aripiprazol. För patienter som aldrig har tagit aripiprazol ska man fastställa att patienten tolererar oral aripiprazol före insättning av behandling.

Schizofreni är i de flesta fall en kronisk invalidiserande sjukdom. De vanligaste manifestationerna vid schizofreni delas in i så kallade positiva symtom, till exempel hallucinationer och vanföreställningar, och negativa symtom, som apati och viljestörning. Funktionsförlusten vid schizofreni är betydande, och sjukdomen har hög överdödlighet, både i naturliga och onaturliga dödsorsaker, till exempel självmord.

Behandlingen vid schizofreni består av en kombination av läkemedel, psykosociala insatser och omvårdnad. De farmakologiska egenskaperna hos ett läkemedel medför inte bara effekter utan också vissa biverkningar, samt utsättningsbesvär som kan uppstå när medicineringen avbryts. Enligt tillgängliga studier av användningen av antipsykotiska läkemedel i klinisk praxis, är det vanligt med behandlingsavbrott för samtliga antipsykotiska läkemedel som ingick. Vanliga orsaker till att patienten avbryter sin behandling är biverkningar eller otillräcklig effekt, men också bristande sjukdomsinsikt. Preparatval görs om möjligt i samråd med patienten, med utgångspunkt från patientens symtom, sjukdomens svårighetsgrad samt preparatets biverkningsmönster.

Tillgängliga antipsykotiska läkemedel kan förenklat delas upp i första och andra generationens preparat, även kallat för typiska respektive atypiska. Till första generation hör exempelvis haloperidol, perfenazin och zuklopentixol och till den andra generationen preparat hör till exempel aripiprazol, risperidon, olanzapin och klopazapin.

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation från 2013 så finns det god evidens för att risperidon, olanzapin och klopazapin samtliga har bättre effekt än första generationens preparat mot såväl positiva, negativa som kognitiva symtom vid schizofreni. Aripiprazol har generellt något sämre antipsykotisk effekt men medför låg risk för viktuppgång, sedation och

78/2014

sexuella biverkningar, enligt samma källa. Aripiprazol, olanzapin och risperidon bör därför vara förstahandsval vid behandling av nydebuterad schizofreni. Behandlingsmålet vid schizofreni och liknande långvarig psykossjukdom bör, efter en episod av psykos, vara remission och förbättrad funktion, samt att förebygga återfall.

Återfall är vanliga hos patienter med schizofreni, ofta beroende på att den antipsykotiska behandlingen avslutas eller avbryts. Risken för behandlingsavbrott bör minimeras, anledningen är att detta ökar återfallsrisken avsevärt. Fler återfall ger sämre prognos.

Abilify Maintena är ett pulver (300 mg och 400 mg) och vätska för beredning till en injektionsvätska, depotsuspension. Rekommenderad start- och underhållsdos är 400 mg. Vid eventuella biverkningar kan dosen sänkas till 300 mg. Dosen kan också behöva sänkas hos patienter som tar vissa andra läkemedel som gör att aripiprazol bryts ned långsammare i kroppen. Det ska administreras en gång per månad som en endosinjektion.

För att bibehålla terapeutiska aripiprazolkoncentrationer under insättandet av behandlingen ska den första injektionen kompletteras med 10 mg till 20 mg oral aripiprazol under de första 14 dagarna.

Effekten av Abilify Maintena vid underhållsbehandling av patienter med schizofreni fastställdes i två randomiserade, dubbelblinda studier. I studierna som ligger till grund för godkännandet av Abilify Maintena var det, enligt EMA, ingen signifikant skillnad i andelen responders mellan Abilify Maintena 400 mg/300 mg och gruppen med 10-30 mg oralt aripiprazol, men andelen responders var signifikant högre i Abilify Maintena gruppen jämfört med gruppen som fick aripiprazol intramuskulär injektion 50 mg/25 mg. EMA konstaterade att Abilify Maintena har en liknande säkerhetsprofil med undantag av injektionssmärta, som ansågs vara hanterbar. Kommittén fann även att administreringen varje månad kan hjälpa patienterna att hålla sig till behandlingen.

Förutom Abilify Maintena (aripiprazol) finns det tre godkända atypiska långverkande injicerbara antipsykotiska läkemedel på den svenska marknaden: Risperdal Consta (risperidon), Xeplion (paliperidon palmitat), och Zypadhera (olanzapinpamoat). I dagsläget, finns det inte något generika på marknaden för behandling av patienter som inte passar för oral behandling, för att förhindra akuta faser vid schizofreni. Xeplion är det senaste läkemedlet som kom in i förmånssystemet som bedömts kostnadseffektivt. TLV anser därför, i likhet med företaget, att Xeplion är det relevanta jämförelsealternativet för Abilify Maintena. De båda läkemedlen riktar sig till samma patientgrupp.

För att kunna jämföra den relativa effekten, tolerabiliteten och säkerheten mellan olika långverkande antipsykotika i underhållsfasen har företaget gjort en systematisk litteraturöversikt. Denna identifierade sex studier från vilka data kunde hämtas. Företaget har sedan gjort en indirekt jämförelse i form av en nätverksanalys. Främst var det incidensrisken för återfall, avbrytande av behandlingen, viktökning och akuta extrapyramidala symptom som man ville utvärdera för varje inkluderad behandling.

Abilify Maintena har i denna indirekta jämförelse visat sig vara minst lika effektiv i behandling av återfallsprevention som andra långverkande injicerbara antipsykotika. Även avbrytande av behandling på grund av biverkningar och avbrytande på grund av andra orsaker än biverkningar har i den indirekta jämförelsen visats vara liknande.

Företaget har utifrån antagande om lika effekt gjort en kostnadsminimeringsanalys för att visa att Abilify Maintena är kostnadsbesparande mot Xeplion. Priset för Abilify Maintena är detsamma som för Xeplion vid underhållsbehandlingen, dock skiljer sig behandlingarna åt i den initiala fasen vilket medför, enligt företagets analys, att kostnaden för Xeplion är högre än för Abilify Maintena under den första månaden. Rekommenderad dos för respektive läkemedel har företaget hämtat från respektive produktresumé.

Företaget har även bifogat data från Socialstyrelsen kompletterat med försäljningsdata, och enligt företagets analyser används Xeplion i högre doser än de som anges i produktresumén vilket gör att kostnaden för underhållsbehandlingen i så fall skulle vara högre.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Schizofreni är i de flesta fall en kronisk invalidiserande psykisk sjukdom av hög svårighetsgrad. Funktionsförlusten vid schizofreni är betydande, och sjukdomen har hög överdödlighet, både i form av naturliga och onaturliga dödsorsaker, såsom till exempel självmord.

Abilify Maintena har visats vara lika effektivt som oralt tillfört aripiprazol när det gäller att hindra symtomen av schizofreni från att återkomma. Abilify Maintena även har i en indirekt jämförelse baserat på kliniska studiedata visat sig vara minst lika effektiv vid behandling av återfallsprevention som andra långverkande injicerbara antipsykotika. Även avbrytande av

78/2014

behandling på grund av biverkningar och avbrytande på grund av andra orsaker än biverkningar har i en indirekt jämförelse visats vara likvärdigt mellan läkemedlen.

Xeplion är det senaste läkemedlet för samma patientgrupp som Abilify Maintena som bedömts kostnadseffektivt av TLV. TLV anser därför att Xeplion är det relevanta jämförelsealternativet för Abilify Maintena.

I en prisjämförelse med Xeplion 75 mg, förväntas Abilify Maintena 400 mg leda till kostnadsbesparingar under den första månaden av behandlingen, detta på grund av en högre kostnad för den startdos som krävs för patienter som behandlas med Xeplion. I underhållsfasen är kostnaden för behandling med Xeplion 75 mg och Abilify Maintena 400 mg i paritet.

Receptdata från Socialstyrelsen visar att den kliniskt mest använda dosen av Xeplion troligen är högre än 75 mg vilket då skulle innebära en högre kostnad för behandling med Xeplion och tyder således på att Abilify Maintena kan erbjuda kostnadsbesparingar även vid underhållsbehandling.

Mot bakgrund av detta och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Abilify Maintena ska ingå i läkemedelsförmånerna till ansökt pris. Ansökan ska därför bifallas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Fredrika Rydén. I handläggningen har även hälsoekonomen Sofie Larsson och juristen Lena Telerud deltagit.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén