





13.05.2015

14/13504-10

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Anne Marthe Ringerud

side 2 av 11

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

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon.

**Tabell 1: Refusjonspriser pr 1.6.2015**

Product name	Strength	Packages	Packsize	DDD/pack	PPP (excl VAT)	PPP/tablet	PPP/DDD	PRP (incl VAT)	PRP/tablet	PRP/DDD
					NOK	NOK	NOK	NOK	NOK	NOK
Brintellix	5 mg	1	28	14	125,07	4,47	8,93	198,50	7,09	14,18
	10 mg	1	28	28	250,13	8,93	8,93	363,30	12,98	12,98
	10 mg	1	98	98	875,47	8,93	8,93	1168,40	11,92	11,92
	20 mg	1	98	196	1400,75	14,29	7,15	1844,70	18,82	9,41

PPP (Pharmacy Purchase Price) = AIP; PRP (Pharmacy Retail Price) = AUP; DDD=Definerte døgndoser; VAT=MVA

Refusjonsprisen settes slik at døgnekostnaden for vortioksetin (Brintellix) ikke skal være høyere enn refusjonsprisen for referansealternativet. Ved en eventuell revurdering av prisen for legemidlet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Refusjonsvedtaket trer i kraft **01-06-2015**. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Prisvedtaket trer i kraft umiddelbart, men maksimalprisene kan tidligst bli gjeldende i apotek den **01.06.2015**. Vedtaket er betinget av fastsettelse av maksimalpriser for vortioksetin (Brintellix), som fastsatt i vedlegg til dette brev.

Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

### Begrunnelse

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

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

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

### Bakgrunn

Søker leverte inn en fullstendig kostnad-nytte-analyse for vortioksetin (Brintellix) med effektestimater fra en indirekte sammenligning mellom bupropion (Wellbutrin Retard) og vortioksetin. Legemiddelverket ba søker om ytterligere opplysninger om effektestimaterne.



Underveis i saksbehandlingen søkte produsenten om lavere priser for vortioksetin. Legemiddelverket fant at det med bakgrunn i nye priser og den innsendte effektdokumentasjonen var mest hensiktsmessig å gjøre en kostnads- minimeringsanalyse.

#### Behandling med vortioksetin

Vortioksetin er indisert for behandling av depressive episoder hos voksne. Vortioksetin antas å virke via flere systemer, inkludert hovedsakelig serotonin, men sannsynligvis også noradrenalin, dopamin, histamin, acetylkolin, GABA og glutamatsystemet(1). Lundbeck har søkt om refusjon for vortioksetin som annenlinjebehandling, dvs når selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) eller serotonin noradrenalin reopptakshemmere (SNRI) ikke har tilfredsstillende effekt eller har uakseptable bivirkninger.

Bupropion (Wellbutrin Retard) er den eneste av de antidepressive legemidlene som har et eksplisitt annenlinje vilkår for forhåndsgodkjent refusjon, og det kan derfor forventes at det hovedsakelig er bupropion som vil fortreges som annenlinjebehandling. Legemiddelverket har derfor lagt hovedvekt på sammenlikningen av vortioksetin med bupropion.

Moderat til alvorlig depresjon anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet. Dersom medikamentell behandling anses nødvendig, er det som regel behov for vedlikeholdsbehandling i 6 mnd. For tilbakevendende depresjon med funksjonstap kan det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling av lengre varighet. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

*Legemiddelverket anser de faglige kriteriene for sykdommens alvorlighet og langvarighet som oppfylte.*

#### Klinisk dokumentasjon

Den kliniske effekten av vortioksetin er dokumentert ved bruk til depressive episoder hos voksne i placebo- og aktivkontrollerte korttidsstudier (6-8 uker). Én tilbakefallsforebyggende studie (24 til 64 uker) viser effekt på tid til tilbakefall av depresjon sammenligner med placebo. Studiene lå til grunn for vurdering av nytte-risiko profil da vortioksetin fikk markedsføringstillatelse og er nærmere beskrevet i preparatomtalen(1).

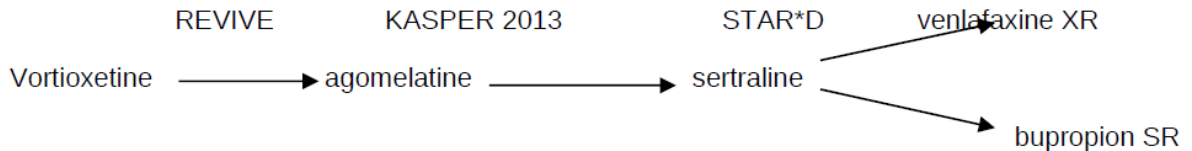
#### Klinisk dokumentasjon i omsøkt pasientpopulasjon

Lundbeck har sendt inn en indirekte sammenligning av vortioksetin monoterapi versus hhv. sertralin, venlafaksin XR og bupropion SR hos pasienter med alvorlig depressiv sykdom (MDD) som ikke har tilfredsstillende respons ved behandling med SSRI eller SNRI (svitsjeterapi). Utfallsmålene som er undersøkt er remisjonsrater ved 8 uker og forekomster av seponering grunnet bivirkninger.

14 studier ble vurdert for inklusjon i nettverk for remisjon og 11 studier i nettverk for toleranse. Tilslutt ble kun tre studier inkludert i i nettverk for remisjon og toleranse, REVIVE (Montgomery 2014), Kasper (Kasper 2013) and STAR\*D (Rush 2006) (Figur 1) .



**Figur 1: Nettverk som utgjør indirekte sammenligning (figur fra søknaden)**



Resultater fra REVIVE (vortiooksetin vs agomelatin) indikerer at forskjellen i remisjonsrate er signifikant i favør av vortiooksetin. Indirekte sammenligninger indikerer at forskjellen i remisjonsrate for bupropion, sertralin og venlafaksin versus vortiooksetin er i favør av vortiooksetin, men resultatene er ikke signifikante. (Forskjellene var for sertralin, venlafaksin og bupropion versus vortiooksetin hhv -14.4% [-29.9; 1.1], -7.2% [-24.3; 9.9] and -10.7% [-27.8; 6.4]).

Forskjellen i seponeringsrate (grunnet bivirkninger) mellom agomelatin og vortiooksetin var 3.6 % [-1.1; 8.3], en ikke-signifikant forskjell i favør av vortiooksetin. I den indirekte sammenligningen var risiko for seponering grunnet bivirkninger signifikant høyere for sertralin, venlafaksin and bupropion versus vortiooksetin med forskjell i hyppighet på hhv, 12.1% [3.1; 21.1], 12.3% [0.8; 23.8] og 18.3% [6.4; 30.1].

Den indirekte sammenligningen ble gjort som en justert indirekte sammenligning med Bucher's metode. Lundbeck har analysert hvilken betydning baseline karakteristika i pasientpopulasjonen har for behandlingseffekten i REVIVE-studien. På bakgrunn av dette mener de at de baselinekarakteristika som ser ut til å være ulike i studiene ikke er effektmodifiserende.

**Tabell 2: Studier med i den indirekte sammenligningen**

REMISJON	Rush et al 2006 STAR*D (2)	Kasper 2013(3, 4)	Montgomery et al 2014 REVIVE (5)
Design	Randomisert studie, n=727, åpen, ikke placebokontrollert annen linje studie etter behandling med <b>citalopram</b> .	Subgruppe (tidligere behandlede pasienter) av randomisert, dobbelblindet 6-ukers studie, n=176. (Pre-treated subgroup: behandlet med antidepressiva minst en gang siste år før inklusjon)	Randomisert, dobbeltblindet, ikke placebokontrollert annenlinje studie etter behandling med SSRI/SNRI monoterapi, 12-uker,
Pasientpopulasjon	Pasienter med MDD <sup>1</sup> uten remisjon ved behandling med citalopram eller som ikke tolererte citalopram i første linje.	Pasienter med enkeltepisode eller tilbakevendende MDD av minst 4 ukers varighet.  Subgruppe: Gjennomsnittlig HAM-D-totalscore 26,5	Pasienter med enkeltepisode eller tilbakevendende MDD av høyst 12 mnd varighet og utilfredsstillende respons av SSRI/SNRI monoterapi

<sup>1</sup> MDD: Major Depressive Disorder



	Gjennomsnittlig HAM-D-17 score <sup>2</sup> ved start på 2. linje behandling var 18,5. Gjennomsnittlig varighet av aktuell episode var om lag 30 måneder.	Median varighet av nåværende episode 3,1mnd Median antall tidligere episoder 3	(minst 6 uker) . Gjennomsnittlig MADRS <sup>3</sup> –score var 28,9 Gjennomsnittlig 19 ukers (om lag 4,4mnd) varighet av aktuell depressive episode. Gjennomsnittlig antall tidligere episoder var 2.
Intervensjon	Bupropion SR (282,7), sertralin (135,5) eller venlafaksin ER (193,6) (Gjennomsnittsdose ved studieslutt, mg)	Agomelatin (25 mg/dag, evt øke etter to uker til 50mg/dag)	Vortiooksetin 10-20mg x 1, helst om kvelden.
Komparator		Sertralin (50 mg/dag, evt øke til 100mg/dag etter to uker)	Agomelatin 25-50mg x 1, helst om kvelden.
Utfallsmål	Remisjon = totalscore ≤ 7 på HAM-D-17 (opptil 14 uker behandlingstid) Gjennomsnittlig behandlingstid (uker) var 8,3(bupropion), 9,1 (sertralin) og 9,3 (venlafaksin)	Hovedstudie: Sekundært utfallsmål: Respondere = minst 50 % nedgang fra baseline i HAM-D 17 total score.  Remisjon definert som totalscore ≤ 7 på HAMD-17 etter 6 uker	Endring fra baseline til uke 8 på MADRS-skala med en non-inferiority test etterfulgt av en superioritytest Remisjon definert som ≤10 på MADRS
Resultat	Remisjonsrater: 21,3 % bupropion, 17,6 % sertralin, 24,8 % venlafaksin. Ingen signifikant forskjell mht utfall, tolerabilitet eller uønskede hendelser	Remisjonsrater er estimert utfra mean og standard avvik av totalscore HAM-D ved 6 uker.  Det antas normal distribusjon: Remisjonsratene er estimert som sannsynlighet for HAM-D totalscore ≤7; 27,9 % agomelatin, 24,5 % sertralin	Remisjonsrate Forskjell i remisjonsrate var signifikant i favør av vortioteksetin med 11% (-19,4 - -2,6%)
SLV kommentar:	<i>Ublindet administrasjon/dosering , til en viss grad kunne pasientene selv velge behandling</i>	<i>Kort varighet. Begrenset informasjon om behandling i tidligere linjer. De som var resistente til to ulike tidligere antidepressive behandlinger var ekskludert. Inklusjonskriteriene tilsier at tidligere behandling kan ha vært for en annen depressive episode, ikke ekte «svitsj»-populasjon.</i>	<i>Forskjellig måleskala for depresjon.</i>

<sup>2</sup> HAMD-17, HRSD, HDRS, HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression. Spørreskjema som måler grad av depresjon. Fylles ut av kliniker. Originalversjonen har 17 ledd. Det kan scores 0-54 poeng på skalaen. Sumskår 18-24 indikerer moderat depresjon, Skår over 24 indikerer alvorlig depresjon. <http://nhi.no/forside/skjema-og-kalkulatorer/kalkulatorer/hamilton-17-depresjonsskala-27738.html>

<sup>3</sup> MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. Det kan scores 0-60 poeng på skalaen. Sumskår 20-34: Moderat depresjon og sumskår ≥35: Alvorlig depresjon. <http://nhi.no/forside/skjema-og-kalkulatorer/kalkulatorer/montgomery-and-aasberg-depression-rating-scale-madrs-3271.html>



Resultatene fra søkers indirekte sammenligning indikerer numerisk høyere remisjonsrater i favør av vortiooksetin (Tabell 3), men resultatet er ikke statistisk signifikant. Også sammenligningen av antall som seponerte behandling grunnet bivirkninger viser en fordel for vortiooksetin (Tabell 4).

**Tabell 3: Remisjonsrater kalkulert med indirekte sammenligning (hentet fra søknad)**

	vortiooxetine	agomelatine	sertraline	venlafaxine XR	bupropion SR
<b>Adjusted indirect comparison sertraline vs. vortiooxetine through REVIVE and Kasper 2013</b>					
Remission rate	40.5%		26.1%		
Difference vs.vortiooxetine			-14.4		
CI 95%			[-29.9; 1.1]		
<b>Adjusted indirect comparison venlafaxine XR vs. vortiooxetine through REVIVE, Kasper 2013 and STAR*D</b>					
Remission rate	40.5%			33.3%	
Difference vs.vortiooxetine				-7.2%	
CI 95%				[-24.3; 9.9]	
<b>Adjusted indirect comparison bupropion SR vs. vortiooxetine through REVIVE, Kasper 2013 and STAR*D</b>					
Remission rate	40.5%				29.8%
Difference vs.vortiooxetine					-10.7%
CI 95%					[-27.8; 6.4]

CI: Confidence Interval

**Tabell 4: Forekomst av seponering (withdrawal) på grunn av bivirkninger (Indirekte sammenligning) (fra søknad)**

	vortiooxetine	agomelatine	sertraline	venlafaxine XR	bupropion SR
<b>Adjusted indirect comparison sertraline vs. vortiooxetine through REVIVE and Kasper 2013</b>					
Withdrawal due to AE rate	5.9%		18.0%		
Difference vs.vortiooxetine			+12.1%		
CI 95%			[3.1; 21.1]		
<b>Adjusted indirect comparison venlafaxine XR vs. vortiooxetine through REVIVE, Kasper 2013 and STAR*D</b>					
Withdrawal due to AE rate	5.9%			18.2%	
Difference vs. vortiooxetine				+12.3%	
CI 95%				[0.8; 23.8]	
<b>Adjusted indirect comparison bupropion SR vs. vortiooxetine through REVIVE, Kasper 2013 and STAR*D</b>					
Withdrawal due to AE rate	5.9%				24.2%
Difference vs. vortiooxetine					+18.3%
CI 95%					[6.4; 30.1]

CI: Confidence Interval

De tre studiene som inngår i den indirekte sammenligningen har betydelige ulikheter, blant annet når det gjelder alvorlighetsgrad og varighet av depressiv episode og hvilken behandling som var gitt når i tidligere linjer. I tillegg mangler sammenlignende data for andre potensielt viktige parametre, eksempelvis tilbakefall og bivirkningstyper. Legemiddelverket hadde derfor innvendinger mot den opprinnelige søknaden, der en effektforskjell i favør av vortiooksetin ble lagt til grunn.



13.05.2015

14/13504-10

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Anne Marthe Ringerud

side 7 av 11

Legemiddelverket mener imidlertid at den foreliggende dokumentasjonen for sammenligning av effekt- og sikkerhetsprofilen for vortioksetin og bupropion viser tilstrekkelig lik effekt til at kostnadseffektiviteten kan belyses gjennom en enkel sammenligning av legemiddelkostnader.

*Legemiddelverket anser at legemidlet har en godt dokumentert klinisk effekt for gjeldende indikasjon hos relevant pasientpopulasjon.*

### Helseøkonomisk analyse

Søker leverte inn en fullstendig helseøkonomisk analyse basert på en indirekte sammenligning mellom bupropion og vortioksetin. Denne viste en svak effektfordel i favør av vortioksetin. Da bupropion er det eneste legemidlet som har innvilget refusjon i en Switch-populasjon (dvs. andrelinje etter behandling med SSRI eller SNRI) mener Legemiddelverket at bupropion er relevant komparator.

Med effektforskjellen vist i den indirekte sammenligningen, modellerte søker en QALY gevinst for vortioksetin som også resulterte i en kostnadsbesparelse for vortioksetin sammenlignet med bupropion. Kostnadsbesparelsen kom som et resultat av unngåtte sykdomsforverring og påfølgende ressursbeslag av helsepersonell.

Legemiddelverket fant at den indirekte sammenligningen var usikker. Effektforskjellen som ble vist var beskjeden, og Legemiddelverket fant det usikkert i hvilken grad den er klinisk relevant. Betydelig usikkerhet er dessuten knyttet til en indirekte sammenligning over flere trinn (se figur 1). Det er også usikkert i hvilken utstrekning sikkerhetsprofilen for vortioksetin er bedre enn bupropion.

Underveis i saksbehandlingen søkte produsenten om lavere priser for vortioksetin. Legemiddelverket fant, med bakgrunn i nye, lavere priser og den foreliggende effektdokumentasjonen, at det var mest hensiktsmessig å gjøre en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelprisene for vortioksetin (Brintellix) og bupropion (Wellbutrin Retard) er gjengitt i tabellene under.

Product name	Strength	Packages	Packsize	DDD/pack	PPP* (excl VAT)	PPP/label	PPP/DDD	PRP (incl VAT)	PRP/label	PRP/DDD
Brintellix	5 mg	1	28	14	125,07	4,47	8,93	198,50	7,09	14,18
	10 mg	1	28	28	250,13	8,93	8,93	363,30	12,98	12,98
	10 mg	1	98	98	875,47	8,93	8,93	1168,40	11,92	11,92
	20 mg	1	98	196	1400,75	14,29	7,15	1844,70	18,82	9,41

PPP (Pharmacy Purchase Price) = AIP; PRP (Pharmacy Retail Price) = AUP; DDD=Definerte døgndoser; VAT=MVA

Product name	Strength	Packages	Packsize	DDD/pack	PPP* (excl VAT)	PPP/label	PPP/DDD	PRP (incl VAT)	PRP/label	PRP/DDD
Wellbutrin Retard	150 mg		30	15	138,50	4,62	9,23	216,50	7,22	14,43
	150 mg	3	30	45	423,18	4,70	9,40	586,10	6,51	13,02
	300 mg	3	30	90	804,00	8,93	8,93	1076,40	11,96	11,96

PPP (Pharmacy Purchase Price) = AIP; PRP (Pharmacy Retail Price) = AUP; DDD=Definerte døgndoser; VAT=MVA

Tabellene viser at vortioksetin og bupropion stort sett ligger i samme prisområde. Basert på kostnad per DDD er disse prisene spesielt sammenlignbare. Legemiddelverket er imidlertid





13.05.2015

14/13504-10

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Anne Marthe  
Ringerud

side 8 av 11

klar over at det vil være større prisforskjell for pasienter som har behov for høyeste styrke for av et av alternativene. I slike tilfeller vil vortioksetin være et dyrere alternativ (jfr PRP/tablet i tabellene over). Legemiddelverket vil derfor revurdere refusjonen for vortioksetin dersom fremtidige salgstall viser at en betydelig andel av pasientpopulasjonen har behov for høyeste styrke.

*Med dagens prisbilde vil vortioksetin ligge på samme prisnivå som bupropion. Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at effekten (inkludert bivirkninger) er omtrent lik for vortioksetin og bupropion. Legemiddelverket anser derfor at kostnadene for bruk av vortioksetin står i et rimelig forhold til den forventede behandlingseffekt av legemidlet.*

#### Budsjettmessige konsekvenser

Da vortioksetin ligger på samme prisnivå som bupropion, og begge legemidlene er avgrenset til samme pasientgruppe, vil innvilgelse av refusjon ikke føre til merutgifter for folketrygden.

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

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

#### **Klage**

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

#### **Saksbehandlingstid**

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 16-10-2014. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 167 dager angående refusjonssøknaden.

#### **Publisering**

Legemiddelverket publiserer refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)

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

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

Begrepet forretningshemmelighet er ikke definert nærmere. I Ot. prp. nr. 70 (1991-92) side 39 er ikke bestemmelsen nærmere kommentert ut over at det vises til at den svarer til taushetspliktsbestemmelsen i § 45 i den tidligere lov 20. juni 1964 nr. 5 om legemidler og gifter m.v. Forarbeidene til den tidligere loven gir heller ikke særlig veiledning om





13.05.2015

14/13504-10

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Anne Marthe  
Ringerud

side 9 av 11

bestemmelsens rekkevidde, jf. Ot.prp.nr. 28 (1963-64) side 20 og Innstilling II fra Komiteen til revisjon av apoteklovgivningen m.v. side 46.

Justisdepartementets lovavdeling har med hensyn til vår taushetspliktbestemmelse uttalt følgende:

*"Selv om det i taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven § 30 siste punktum uttrykkelig er bestemt at forvaltningsloven §§ 13-13 e ikke gjelder og legemiddeloven § 30 er annerledes formulert enn taushetspliktsbestemmelsen i forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2, antar vi at taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven bør tolkes i overensstemmelse med den korresponderende bestemmelsen i forvaltningsloven. Det gjelder dermed etter vår oppfatning også i forhold til legemiddeloven § 30 et krav om at det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysninger om drifts- og forretningsforhold for at slike opplysninger skal være undergitt taushetsplikt. Dette innebærer at opplysninger om drifts- og forretningsforhold ikke vil være taushetsbelagte etter legemiddeloven § 30 selv om opplysningene ikke er kjent utenfor vedkommende foretak dersom det ikke vil kunne føre til økonomisk tap eller redusert gevinst for foretaket at opplysningene røpes, enten direkte eller ved at konkurrenter utnytter opplysningene. Dette synes også å følge av begrepet "hemmelighet" i § 30. Det er neppe en naturlig forståelse av ordet å forstå det slik at det omfatter alt som ikke de facto er kjent utenfor vedkommende foretak. Begrepet må kvalifiseres til å omfatte bare det som av hensyn til drifts- og forretningsinteresser ikke bør bli kjent.*

*Vi nevner ellers at allmenne hensyn kan tilsi at opplysninger som det er av konkurransemessig betydning å hemmeligholde likevel ikke er taushetsbelagte. Dette vil særlig kunne være aktuelt hvis det er tale om opplysninger som avdekker kritikkverdige forhold som kan skade foretakets stilling gjennom negative reaksjoner i markedet."*

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

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Ivar Vollset  
fung. direktør

Elisabeth Bryn  
avdelingsdirektør

Vedlegg: Pakningspris



13.05.2015

14/13504-10

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Anne Marthe  
Ringerud

side 10 av 11

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet [Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no](mailto:Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no)  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
[Urd.Andestad@helsedir.no](mailto:Urd.Andestad@helsedir.no)  
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, [helene.winde@helfo.no](mailto:helene.winde@helfo.no)



## Referanser

1. Preparatomtale for vortiokestin (Brintellix). Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/002717/WC500159449.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf).
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. The New England journal of medicine. 2006;354(12):1231-42. Epub 2006/03/24.
3. Kasper S, Hajak G. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2013;23(8):814-21. Epub 2013/07/04.
4. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. The Journal of clinical psychiatry. 2010;71(2):109-20. Epub 2010/03/03.
5. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Haggstrom L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Human psychopharmacology. 2014;29(5):470-82. Epub 2014/08/05.