

Takeda Nycomed AS
Postboks 205
1372 ASKER
Norge

Deres ref.:
Fredrik Arneberg

Dato:
20.03.2015

Vår ref.:
14/12506-7

Seksjon/saksbehandler:
Seksjon for legemiddelrefusjon/
Kristian Samdal/Pilar Martin Vivaldi

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 12-09-2014 om forhåndsgodkjent refusjon av lurasidon (Latuda) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

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

Refusjonsberettiget bruk: behandling av schizofreni.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-72	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse	217	-F2	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse	217

Vilkår: 217

217: Refusjon ytes kun til pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt og/eller har fått uakseptable bivirkninger av andre atypiske antipsykotika. Årsaken til bruk av lurasidon skal dokumenteres i journal.

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 128344, 196042, 406248, 419562, 456730, 519760.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Postboks 63, Kalbakken, 0901 Oslo
Besøksadresse: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

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.

Tabell 1: Refusjonspriser

Varenummer	Handelsnavn	Styrke	Mengde per beholder	Måle-enhet	Enhetspris AIP Gyldig	Enhetspris AUP Gyldig	Maks AIP Gyldig	Maks AUP Gyldig	Søkt refusjon enhetspris AIP
128344	Latuda	74 mg	28	stk	50,0528	65,9179	1401,48	1845,7	24,8909
196042	Latuda	18,5 mg	98	stk	24,8909	32,4684	2439,31	3181,9	24,8909
406248	Latuda	37 mg	28	stk	24,8909	33,5214	696,95	938,6	24,8909
419562	Latuda	18,5 mg	28	stk	24,8909	33,5214	696,95	938,6	24,8909
456730	Latuda	74 mg	98	stk	50,0528	64,8643	4905,17	6356,7	24,8909
519760	Latuda	37 mg	98	stk	24,8909	32,4684	2439,31	3181,9	24,8909

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for lurasidon (Latuda) ikke skal være høyere enn vedlagte priser. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet 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.

Vedtaket trer i kraft 15-04-2015. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisset for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Bakgrunn

Schizofreni

Schizofreni er navnet på en gruppe alvorlige psykiske lidelser som innebærer store endringer i oppfattelse, tenkning, følelser og atferd. Flesteparten av pasientene får ett eller flere tilbakefall, med perioder uten symptomer innimellom. Mange vil ha behov for hjelp lenge, noen hele livet (1).

Det finnes en rekke virkestoffer som allerede har fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon til behandling av schizofreni.

Legemiddelverket anser derfor de faglige kriteriene om sykdommens alvorlighet og langvarighet som oppfylte.

Behandling av sykdommen

Behandlingsmålene ved schizofreni er å få positive symptomer som vrangforestillinger og hallusinasjoner under kontroll med lavest mulig antipsykotika-dose, samt best mulig rehabilitering til et selvstendig liv. Pasientene bør behandles med antipsykotisk medikament i tillegg til individuell kognitiv behandling og familieintervensjon (2).

Medikamentell behandling med antipsykotika knyttes hovedsakelig til reduksjon av positive symptomer (hallusinasjoner, vrangforestillinger), men effekt kan også sees på negative symptomer og kognitiv svikt. Legemidlene virker også stabiliserende på stemningssvingninger, spesielt ved oppstemte faster (manier).

Annengenerasjons antipsykotika er amisulprid, aripiprazol, asenapin, klozapin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, risperidon, sertindol, ziprasidon (3).

Behandling med lurasidon

Lurasidon er et atypisk antipsykotikum som er indisert for behandling av schizofreni hos voksne over 18 år. Anbefalt startdose for lurasidon er 37 mg én gang daglig. Initial dosetitrering er ikke nødvendig. Det er effektivt i doser fra 37 til 148 mg én gang daglig. Doseøkning skal baseres på legens bedømmelse og observert klinisk respons. Maksimal døgndose bør ikke overskride 148 mg (4).

Klinisk effektdokumentasjon av lurasidon

I kliniske studier var lurasidon "non-inferior" til kvetiapin depot med hensyn til tid til tilbakefall av schizofreni. Lurasidon hadde en liten økning fra baseline i måned 12 i kroppsvekt og kroppsmasseindeks (gjennomsnittlig (SD): henholdsvis 0,73 (3,36) kg og 0,28 (1,17) kg/m²) sammenlignet med kvetiapin depot (henholdsvis 1,23 (4,56) kg og 0,45 (1,63) kg/m²). Generelt hadde lurasidon en ubetydelig effekt på vekt og andre metabolske parametre som totalt nivå av kolesterol, triglyserider og glukose.

Legemiddelverket anser at legemidlet har en godt dokumentert klinisk effekt hos relevant pasientpopulasjon.

Helseøkonomisk analyse av lurasidon

Legemiddelverkets vurdering av modellen:

Søker sendte inn en cost-utility analyse basert på en helseøkonomisk modell utviklet i Excel. Etter å ha vurdert modellen og inputdata endte Legemiddelverket opp med å forkaste den innsendte helseøkonomiske modellen. Hovedgrunnene for denne avgjørelsen var problemer knyttet til validering av modellen, samt vanskeligheter med å godta input data brukt i modellen.

Legemiddelverket har kommunisert i detalj de viktigste momenter og har hatt et avklaringsmøte der firma ble informert at modellen ikke godtas.

Siden den innsendte helseøkonomiske modellen ble forkastet, ble Legemiddelverket og søker enige om å basere refusjonssøknaden på en kostnadsminimeringsanalyse av lurasidon mot aripiprazol som komparator. I mangel på direkte sammenligninger av lurasidon mot aripiprazol er dette vist i en meta-analyse av Leucht et al. fra 2013, som sammenlignet effekter og bivirkninger av 15 forskjellige antipsykotika til behandling av schizofreni (5).

Noen relevante resultater fra den indirekte sammenligningen vises i tabellen og figuren under:

Standardised mean differences and 95% credible intervals drug vs. placebo for efficacy				
Drug name	Standard analysis	Rank	Adjusted for small trial effects	Rank
Clozapine	-0.88 [-1.03, -0.73]	1	-0.69 [-0.87, -0.50]	1
Amisulpride	-0.66 [-0.78, -0.53]	2	-0.51 [-0.65, -0.37]	2
Olanzapine	-0.59 [-0.65, -0.53]	3	-0.45 [-0.55, -0.35]	3
Risperidone	-0.56 [-0.63, -0.50]	4	-0.42 [-0.52, -0.32]	4
Paliperidone	-0.50 [-0.60, -0.39]	5	-0.36 [-0.49, -0.24]	5
Zotepine	-0.49 [-0.66, -0.31]	6	-0.31 [-0.51, -0.11]	6
Haloperidol	-0.45 [-0.51, -0.39]	7	-0.30 [-0.40, -0.19]	7
Quetiapine	-0.44 [-0.52, -0.35]	8	-0.30 [-0.41, -0.18]	8
Aripiprazole	-0.43 [-0.52, -0.34]	9	-0.30 [-0.42, -0.18]	9
Sertindole	-0.39 [-0.52, -0.26]	10	-0.25 [-0.40, -0.09]	10
Ziprasidone	-0.39 [-0.49, -0.30]	11	-0.25 [-0.38, -0.13]	11
Chlorpromazine	-0.38 [-0.54, -0.23]	12	-0.12 [-0.33, 0.09]	15
Asenapine	-0.38 [-0.51, -0.25]	13	-0.25 [-0.40, -0.10]	12
Lurasidone	-0.33 [-0.45, -0.21]	14	-0.21 [-0.34, -0.07]	13
Iloperidone	-0.33 [-0.43, -0.22]	15	-0.20 [-0.32, -0.07]	14
Placebo	<i>Reference</i>	16	<i>Reference</i>	16

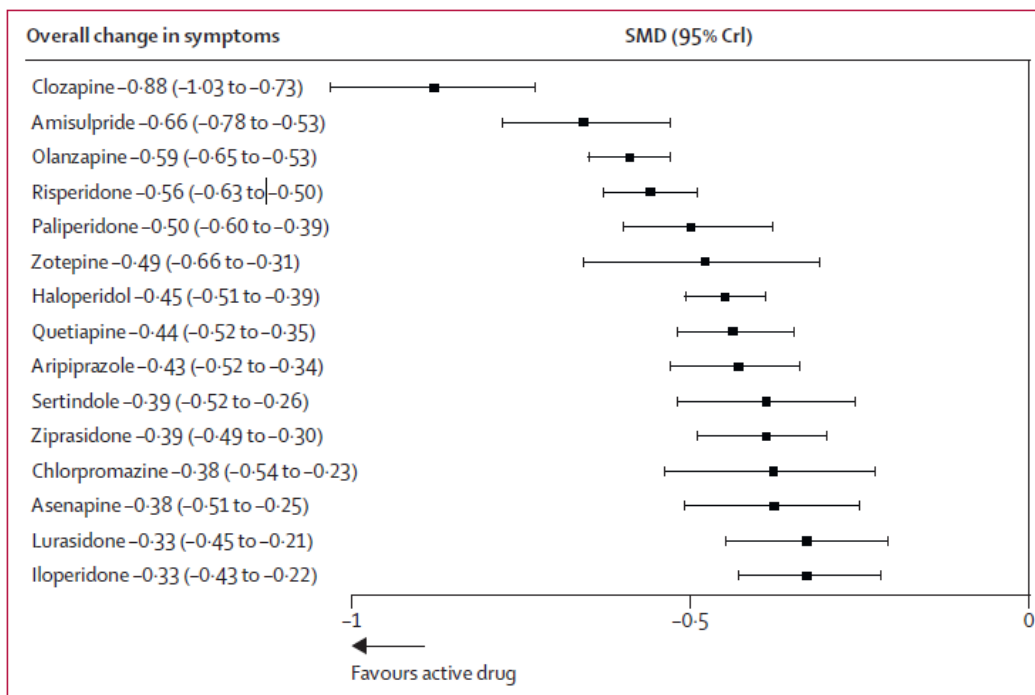


Figure 3: Forest plot for efficacy of antipsychotics drugs compared with placebo

Treatments are ranked according to their surface under the cumulative ranking (SUCRA) values (appendix p 98).

SMD=standardised mean difference. CrI=credible interval.

I en kostnadsminimeringsanalyse legges det til grunn lik effekt og bivirkningsprofil mellom virkestoffene, og analysen reduseres til en sammenligning av kostnader. Siden aripiprazol og lurasidon begge tas oralt, i tablettform, en gang per dag antas det like administrasjonskostnader, og kostnadsminimeringsanalysen besto derfor i en sammenligning av priser på legemidlene. Priser på aripiprazol (Abilify) og lurasidon (Latuda) er vist i tabell 2. Anbefalt startdose med aripiprazol og lurasidon er henholdsvis 15 mg og 37 mg per dag (4, 6)

Tabell 2: Legemiddelpriser for Latuda og Abilify

Varenummer	Handelsnavn	Styrke	Mengde per beholder	Måle-enhet	Søkt refusjon enhetspris AIP
128344	Latuda	74 mg	28	stk	24,8909
196042	Latuda	18,5 mg	98	stk	24,8909
406248	Latuda	37 mg	28	stk	24,8909
419562	Latuda	18,5 mg	28	stk	24,8909
456730	Latuda	74 mg	98	stk	24,8909
519760	Latuda	37 mg	98	stk	24,8909
Varenummer	Handelsnavn	Styrke	Mengde per beholder	Måle-enhet	Maksimal enhetspris AIP
011030	Abilify	30 mg	56	stk	57,0145
067732	Abilify	15 mg	56	stk	29,5258
011019	Abilify	15 mg	56	stk	29,5258
016596	Abilify	5 mg	28	stk	29,2036
067741	Abilify	10 mg	56	stk	29,2036

Med utgangspunkt i dagens priser og anbefalte startdoser er lurasidon et rimeligere alternativ enn aripiprazol.

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

Et annet aspekt som har betydning for å godta en kostnadsminimeringsanalyse er at pasienter med schizofreni er en heterogen pasient gruppe med store individuelle variasjoner i hvilken behandling som fungerer, og legemiddelverket erkjenner at det er behov for et bredt sortiment av behandlingsmuligheter på dette terapiområdet. For mer detaljert beskrivelse av denne problemstillingen henvises det til Legemiddelverkets rapport Revurdering av refusjonsstatus – Antipsykotika (7).

Det er imidlertid forventet generisk konkurranse på aripiprazol i løpet av 2015, noe som vil endre premissene for kostnadsminimeringsanalysen. Ved generisk konkurranse og innføring av trinnpris vil aripiprazol bli det rimeligste alternativet, og lurasidon vil ikke være kostnadseffektivt mot aripiprazol ved gjeldende kostnadsminimeringsanalyse. Likevel har Legemiddelverket godtatt kostnadsminimeringsanalysen av lurasidon med aripiprazol som komparator, på betingelsen av å innføre et refusjonsvilkår som tilsier at bruk av lurasidon blir brukt i andrelinjebehandling. Det vil si at pasientene må ha prøvd et annet atypisk antipsykotika før lurasidon kan forskrives på blåresept.

Firma søkte i utgangspunktet om refusjon for lurasidon i førstelinjebehandling med refusjonspriser som vist i tabell 1. På grunn av innføringen av refusjonsvilkåret søkte firma om en ny refusjonspris for 74 mg lurasidon som tilsvarte et påslag på 4,63 kroner per tablett på AIP nivå. Legemiddelverket avsto denne søknaden med begrunnelse i at lurasidon vil bli et vesentlig dyrere alternativ enn aripiprazol når aripiprazol går av patent og får generisk konkurranse. Refusjonsprisene i tabell 1 er derfor brukt som utgangspunkt i beregninger av budsjettkonsekvenser.

Budsjettmessige konsekvenser

Søker har beregnet budsjettkonsekvenser av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon til Latuda. Antall pasienter som vil få Latuda, gitt innvilget refusjon, er basert på antall pasienter som fikk [REDACTED] i årene etter at [REDACTED] ble lansert på markedet [REDACTED]. Søker antar at pasientpopulasjonen som får Latuda tilsvarende [REDACTED] % av pasientene som fikk [REDACTED] etter lansering. I budsjettberegningene er det lagt inn generisk konkurranse og innføring av trinnpris på både Abilify og Seroquel Depot fra og med juni 2015. Budsjettberegningene er basert på Legemiddelverket sine retningslinjer, og virker plausible. I de opprinnelige budsjettberegningene hadde søker tatt utgangspunkt i at pasientgrunnlaget for Latuda var [REDACTED] % av pasientene som fikk [REDACTED] etter lansering. Søker justerte dette til [REDACTED] % med begrunnelse i at pasientgrunnlaget for Latuda vil være lavere enn først antatt på grunn av refusjonsvilkåret. Legemiddelverket er usikre på om refusjonsvilkåret vil ha så stor betydning for pasientgrunnlaget, og presenterer derfor også budsjettkonsekvenser der pasientgrunnlaget for Latuda er basert på henholdsvis [REDACTED] % av pasientene som fikk [REDACTED]. De estimerte budsjettkonsekvensene er vist i tabell 3.

Tabell 3: Budsjettkonsekvenser

	Antall pasienter Latuda	2015	2016	2017	2018	2019
Budsjettvirkning	[REDACTED] % av [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Budsjettvirkning	[REDACTED] % av [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Budsjettvirkning	[REDACTED] % av [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Legemiddelverket har ikke tatt stilling til hva som er det mest sannsynlige scenariet, da alle scenariene ligger under bagatellgrensen på 25 millioner kroner det femte året etter eventuell innvilget refusjon av Latuda.

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 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 19-03-2015. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 176 dager angående refusjonssøknaden.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

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

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

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Ivar Vollset (e.f.)
assisterende direktør

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

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

Referanser:

1. Folkehelseinstituttet. Livet med schizofreni - Erfaringer fra mennesker med diagnosen. 2009.
2. Norsk elektronisk legehåndbok. 2015; Available from: <http://legehandboka.no/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/psykoser/schizofreni-3127.html>.
3. Norsk legemiddelhåndbok. Legemiddelkapittel L5.2 Antipsykotika. 2014; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/52082>.
4. Preparatomtale Latuda. 2014.
5. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382(9896):951-62. Epub 2013/07/03.
6. Preparatomtale Abilify. 2009.
7. Statens legemiddelverk. Revurdering av refusjonsstatus - Antipsykotika. Saksnummer 08/18069. 2008.