





Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

Tabell 1: Refusjonspriser

Varenummer	Styrke (mg)	Pakningsstørrelse	Gyldig maks AIP	Refusjonspris Maks AIP	Refusjonspris Maks AUP
168071	1,5	28 kapsler	832,24	696,95	924,90
517228	3	28 kapsler	832,24	696,95	924,90
132370	4,5	28 kapsler	832,24	696,95	924,90
482466	6	28 kapsler	832,24	696,95	924,90
571444	1,5	56 kapsler	1664,48	1393,90	1813,50
391421	3	56 kapsler	1664,48	1393,90	1813,50
449825	4,5	56 kapsler	1664,48	1393,90	1813,50
178890	6	56 kapsler	1664,48	1393,90	1813,50

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for kariprazin (Reagila) ikke skal være høyere enn vedlagte refusjonspriser. 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 kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-07-2019. 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 premisene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

### Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering med utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Sofus Regulatory Affairs på vegne av Gedeon Richter og Recordati.

### Bakgrunn

Schizofreni er en alvorlig psykisk lidelse som kjennetegnes av psykotiske perioder der det oppstår en realitetsbrist som gjør at pasienten ikke klarer å skille fantasi fra virkelighet. Tilstanden er belastende for både pasienter og pårørende, og fører ofte til svekket sosial fungering og tilbaketrekning. Det kliniske bildet ved schizofreni er sammensatt, og enkeltvis er det ingen symptomer som er spesifikke for schizofreni kontra andre psykoselidelser. Diagnose stilles derfor på bakgrunn av et samlet bilde og tilstedeværelse av flere symptomer og tegn over lengre tid (1). Det skilles mellom positive symptomer som vrangforestillinger og hallusinasjoner, negative symptomer som følelsesavflatning og initiativløshet, samt symptomer relatert til reduksjon av kognitive funksjoner.

Schizofreni har en komplisert og multifaktoriell etiologi der både arv og miljø er av betydning, og sykdomsforløp og symptomer kan variere stort fra pasient til pasient. Mens om lag en fjerdedel kun opplever én sykdomsperiode og en fjerdedel får et livslangt kronisk forløp, vil majoriteten av pasientene befinne seg et sted mellom disse to ytterpunktene (1). Lidelsen oppstår som regel i relativt ung alder, mellom 15 og 35 år, og vil for mange medføre behov for livslang støtte fra helse-



og sosialtjeneste. Forventet levealder for pasienter som lider av schizofreni er 10-20 år kortere enn for befolkningen for øvrig (2).

Prevalensen for schizofreni er om lag 3-5 per 1 000 (3). I Folkehelseinstituttets rapport om psykisk helse i Norge oppgis det at blant den norske befolkningen i alderen 18-79 år var om lag 0,2 % årlig i kontakt med primær- og/eller spesialisthelsetjenesten for schizofreni i perioden 2008-2015 (2).

#### *Alvorlighet*

Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Kriteriet om alvorlighet anses her å være oppfylt, jf. Legemiddelverkets tidligere vurderinger i refusjonssaker som omhandler schizofreni.

#### *Behandling i norsk klinisk praksis*

Helsedirektoratet utarbeidet i 2013 nasjonale faglige retningslinjer for behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser, derunder schizofreni (1). Her anbefales det vedlikeholdsbehandling i minimum to år etter første psykoseepisode, og ved tilbakefall anbefales en behandlingsslengde på minimum fem år. Behandlingen består gjerne av flere elementer, der medikamentell behandling med antipsykotika kombineres med kognitiv terapi og kunnskapsformidlende familiesamarbeid.

Det er stor variasjon i farmakologiske egenskaper og bivirkningsprofil mellom de ulike antipsykotiske legemidlene i bruk, noe som gjør det mulig å tilpasse medikamentell behandling til den individuelle pasientens sykdomsbilde. Felles for legemidlene er at antipsykotisk effekt medieres via antagonisme på dopamin D<sub>2</sub>-reseptorer. Man skiller mellom førstegenerasjons og andregenerasjons (atypiske) antipsykotika. Mens førstegenerasjonsmidler (haloperidol, klorpromazin, perfenazin m.fl.) i hovedsak virker via sterk dopamin D<sub>2</sub>-reseptorblokade, gir atypiske antipsykotika (amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, risperidon, kветiapin m.fl.) ofte svakere D<sub>2</sub>-blokade kombinert med antagonistisk virkning på seretonin 5-HT<sub>2</sub> reseptorer, og påvirker i varierende grad også andre reseptorsystemer. Den sterke antidopaminerge effekten av førstegenerasjonsmidler gjør at disse i større grad er forbundet med motoriske (ekstrapyramidale) bivirkninger, og dette i kombinasjon med generelt bedre tolerabilitet gjør at andregenerasjonsmidler er i mer utstrakt bruk. Flere av andregenerasjonsmidlene har imidlertid sederende effekt og man ser i større grad metabolske bivirkninger for denne gruppen av legemidler (4).

Med unntak av legemidlet klozapin, som er mest effektivt mot psykotiske symptomer men som på grunn av bivirkningsprofil ikke er et førstevalg, ser det ikke ut til å være noen forskjell i antipsykotisk effekt (positive symptomer) mellom de enkelte legemidlene (1). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med erfarer at valg av legemiddel som regel gjøres utfra et ønske om å behandle positive symptomer, da dette vil være mest fremtredende i en akutt situasjon. Negative symptomer og kognitiv svikt kan imidlertid ha vel så stor innvirkning på pasientens funksjon og livskvalitet i en mer stabil fase av sykdommen. Det er imidlertid begrenset med studier som ser på ulike antipsykotikas effekt hos pasientgruppen med stor grad av negative symptomer. Klinikere Legemiddelverket har konferert med trekker frem aripiprazol og klozapin som mulige alternativer for pasienter som plages av vedvarende negative symptomer, uten at de opplever at det nødvendigvis er noen bred konsensus rundt dette blant behandlere i Norge.

### Behandling med kariprazin

Kariprazin er et atypisk antipsykotika hvis virkningsmekanisme ikke er fullstendig kartlagt. Terapeutisk effekt medieres gjennom partiell agonisme på dopamin D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>- og seretonin 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer, og antagonisme mot seretonin 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- og histamin H<sub>1</sub>-reseptorer. I tillegg til antipsykotisk effekt, har kariprazin vist å ha effekt hos pasienter med overvekt av vedvarende, negative symptomer. Kariprazin gis som tablett en gang daglig. Anbefalt startdose er 1,5 mg daglig, som kan økes gradvis inntil maksdose 6 mg daglig ved behov. Laveste effektive dose bør opprettholdes (5).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studieprogrammet for evaluering av effekt og sikkerhet av kariprazin ved behandling av schizofreni er oppsummert i Tabell 2, og inkluderer bl.a. tre effektstudier for behandling av akutt schizofreni, en langtids effekt- og sikkerhetsstudie for vedlikeholdsbehandling av schizofreni, samt en effektstudie for behandling av pasienter med vedvarende, hovedsakelig negative symptomer.

Tabell 2: Oversikt over studieprogram (kilde: innsendt dokumentasjonspakke)

	Study 0	Study 1	Study 2	Study 3	Study 4	Study 5	Study 6	Study 7
Type	Ph II	Ph II-III	Ph III	Ph III	Ph III	Ph III	Ph II-III	Ph III
Description	Exploratory	Short-term confirmatory	Short-term confirmatory	Short-term confirmatory	Long-term efficacy	Long-term efficacy (PNS)	OL Safety	OL Safety
Design	DB, PL	DB, PL, AC	DB, PL, AC	DB, PL	DB, PL	DB, AR	OL	OL
Location	USA	Global	Global	Global	Global	EU	Global	Global
Duration (weeks)	6	6	6	6	8+12+ Up to 72	26	48	48
Dosing	Flexible	Fixed	Fixed	Fixed-flexible	Flexible/ fixed	Flexible/ fixed	Flexible	Flexible
Dose (mg/d)	1.5-4.5 6.0-12.0	1.5 3.0 4.5	3.0 6.0	3.0-6.0 6.0-9.0	3.0-9.0	4.5 (3.0, 6.0)	1.5-4.5	3.0-9.0
Active/Ref. comparator	-	RIS 4mg	ARI 10mg	-	-	RIS 4mg	-	-
No. of groups	3	5	4	3	2	2	1	1
No. of patients	377	729	617	466	200 (766)	461	93	588

Ph=phase; DB=double-blind; PL=placebo; AC=active comparator; AR=active referenced; RIS=risperidone; ARI=aripiprazole; OL=open label.

I alle kortidsstudiene viste kariprazin og de ulike aktive kontrollene signifikant forbedring kontra placebo i antipsykotiske symptomer og generell sykелighet, målt som totalscore i *Positive and negative syndrome scale* (PANSS, primært endepunkt) og *Clinical global impressions-severity* (CGI-S, sekundært endepunkt), mens det i langtidsstudien ble vist signifikant lengre tid til tilbakefall i kariprazinarmen kontra placeboarmen (326 vs. 92 dager, p=0,009). I studien som så på subpopulasjonen av schizofrenipasienter med hovedsakelig negative symptomer, ble det sett en endring fra baseline til studieslutt for kariprazin kontra risperidon på -8,9 vs. -7,4 poeng i PANSS



faktorscore for negative symptomer (PANSS-FSNS, primært endepunkt) ( $p=0,002$ ), og 14,3 vs. 9,7 i *Personal and social performance* totalscore (PSP, sekundært endepunkt) ( $p<0,001$ ).

På forespørsel fra Legemiddelverket har firma også sendt inn en nettverksmetaanalyse og indirekte effektsammenligning for relativ effekt og sikkerhet av kariprazin kontra andre atypiske antipsykotika i bruk i norsk klinisk praksis ved vedlikeholdsbehandling av schizofreni. Firma har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Inkluderte antipsykotika var kariprazin, aripiprazol, olanzapin, risperidon og lurasidon, sistnevnte kun for sammenligning av sikkerhet ved bruk. Totalt ble det identifisert 21 unike studier av antipsykotisk monoterapi for langtidsbehandling (>26 uker) av schizofreni som møtte kriteriene for inklusjon i nettverket. Av disse ble 12 blindede, randomiserte, kontrollerte studier inkludert for direkte og indirekte sammenligninger av behandlingseffekt. Kariprazin viste sammenlignbar effekt som risperidon, olanzapin og aripiprazol, målt ved rate for tilbakefall av sykdom, PANSS totalscore, PANSS positive syndrome scale og PANSS negative syndrome scale. Videre ble samtlige 21 studier i nettverket inkludert for sammenligning av sikkerhet mellom behandlingene (inkludert lurasidon). De ulike inkluderte antipsykotiske midlene er assosiert med ulike bivirkningsprofiler. I de indirekte sammenligningene var det likevel ingen signifikante forskjeller totalt sett mellom kariprazin og aripiprazol, olanzapin, risperidon eller lurasidon i andel pasienter som avsluttet behandling grunnet bivirkninger, eller andel pasienter som avsluttet behandling grunnet manglende effekt, tilbakefall eller bivirkninger.

Legemiddelverket vurderer at det er tilstrekkelig bevis for at kariprazin er forbundet med tilsvarende generell antipsykotisk effekt og sikkerhet som en rekke andre atypiske antipsykotika i bruk i Norge som det er relevant å sammenligne med.

#### *Helseøkonomisk analyse*

Sofus Regulatory Affairs søkte opprinnelig om refusjon for behandling av schizofreni hos voksne pasienter med noen tegn på negative symptomer, og sendte inn en cost-utility analyse (CUA) basert på en helseøkonomisk modell utviklet i Excel. Etter å ha vurdert modellen og inputdataene valgte Legemiddelverket å forkaste den innsendte helseøkonomiske modellen. Hovedgrunnene for denne avgjørelsen var problemer knyttet til validering av modellen og helsestadier, samt vanskeligheter med å godta inputdataene brukt i modellen grunnet manglende data for effekt på negative symptomer blant aktuelle komparatorer. Siden den innsendte helseøkonomiske modellen ble forkastet, ble Legemiddelverket og Sofus Regulatory Affairs enige om å basere refusjonssøknaden på en sammenlikning av den generelle antipsykotiske effekten av kariprazin kontra andre aktuelle atypiske antipsykotika som det er relevant å sammenligne med.

Legemiddelverket finner det sannsynliggjort at effekt og sikkerhet av antipsykotisk behandling med kariprazin er minst like god som ved behandling med flere andre atypiske antipsykotika i bruk i norsk klinisk praksis. Utover denne generelle antipsykotiske effekten, foreligger det også studiedata som indikerer at kariprazin kan ha en ytterligere gunstig effekt hos pasienter med stor overvekt av hovedsakelig negative symptomer uten at disse er lett kvantifiserbare grunnet manglende data for pasientpopulasjonen blant komparatorbehandlingene.

De fleste antipsykotika på markedet i dag har generisk konkurranse og trinnpris, og legemiddelkostnadene er lavere enn for kariprazin. På generelt grunnlag kan en økt legemiddelkostnad vanligvis kun forsvares gjennom en CUA, hvor kostnadseffektiviteten av et legemiddel eventuelt mereffekt kontra eksisterende behandlingstilbud vurderes. Schizofreni er imidlertid et sykdomsområde der det er store individuelle forskjeller mellom pasientene når det



kommer til effekt, tolerabilitet og etterlevelse av behandling, og Legemiddelverket vurderer derfor at mange behandlingsalternativer bør være tilgjengelige slik at behandlingen best mulig kan tilpasses den enkelte pasient. Legemiddelverket har i tidligere metodevurderinger (se Latuda (6) og Rxulti (7)) godtatt en høyere pris for nye legemidler mot schizofreni, til tross for at mereffekt ikke er vist gjennom en CUA, med vilkår om bruk i andrelinje.

Med tilbudt refusjonspris for Reagila, er enhetskostnaden per kapsel lik som for Latuda og Rxulti.

Legemiddelverket vurderer at forhåndsgodkjent refusjon for kariprazin kan innvilges dersom det settes som vilkår for refusjonsberettiget bruk at andre atypiske antipsykotika har vært forsøkt først med utilstrekkelig effekt og/eller uakseptable bivirkninger.

#### *Budsjettkonsekvenser*

Pasienter med schizofreni er en heterogen pasientgruppe med store individuelle variasjoner når det gjelder hvilken behandling som fungerer, og Legemiddelverket erkjenner at det er behov for et bredt sortiment av behandlingsmuligheter på dette terapiområdet. Dette gjør det vanskelig å spå pasientgrunnlaget samt andelen av grunnlaget som blir fortrent hvis Reagila innføres. Sofus Regulatory Affairs anslår at om lag [redacted] pasienter vil være aktuelle for behandling med Reagila i år fem, noe som gir budsjettvirkninger under [redacted]. Legemiddelverket mener at beregningen av budsjettkonsekvenser er heftet med mye usikkerhet, men vurderer likevel at budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Reagila vil bli minimale gitt at legemidlet skal brukes i andre linje samt at Reagila skal fortrenge legemidler som allerede dekkes av folketrygden og som i tillegg har blitt vurdert å medføre en budsjettkonsekvens vel under Legemiddelverkets fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner i år fem.

#### *Legemiddelverkets totalvurdering*

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten for andrelinjebehandling av pasienter med schizofreni, hensyntatt tilstandens alvorlighet og usikkerhet i analysen.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

#### **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**

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:



Innsendt dokumentasjon: 20-03-2018  
Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 27-03-2018  
Opphold i saksbehandlingstiden: 263 dager  
Ferdig behandlet: 12-06-2019  
Total saksbehandlingstid: 179 dager

### Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:  
[www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

Statens legemiddelverk 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."*

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk 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 mottak av dette vedtaket.

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn  
enhetsleder

Christina Sivertsen  
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen  
Helseklage

## Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for utredning, behandling og oppfølging av personer med psykoselidelser 2013 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/326/Nasjonal-faglig-retningslinje-for-utredning-behandling-og-oppfolging-av-personer-med-psykoselidelser-IS-1957.pdf>].
2. Folkehelseinstituttet. Psykisk helse i Norge 2018 [Available from: <https://www.fhi.no/publ/2018/psykisk-helse-i-norge/>].
3. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Schizofreni 2018 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/psykoser/schizofreni/>].
4. Norsk Legemiddelhåndbok. Schizofreni 2015 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/8421?expand=1>].
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Reagila [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002770/WC500234924.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002770/WC500234924.pdf)].
6. Statens Legemiddelverk. Latuda refusjonsvedtak 2015 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Latuda\\_schizofreni\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Latuda_schizofreni_2015.pdf)].
7. Statens Legemiddelverk. Rxulti refusjonsvedtak 2019 [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Rxulti\\_schizofreni\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Rxulti_schizofreni_2019.pdf)].