

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Birger Jarlsgatan 39
111 45 Stochkhholm

Deres ref.: Johan Lundberg
Dato: 30.01.2019
Vår ref.: 18/16536-3
Saksbehandler: Leung Ming Yu

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 24-09-2018 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for brekspiprazol (Rxulti) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er brekspiprazol (Rxulti) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av schizofreni.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-72	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse.		217	-F2	Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer ved psykisk lidelse.	217
<u>Vilkår:</u> 217 - Refusjon ytes kun til pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt og/eller har fått uakseptable bivirkninger av andre atypiske antipsykotika.						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: **144076, 383274, 433033, 560860 og 400635.**

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

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:

Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AIP Gyldig	Maks AUP Gyldig	Refusjonspris
144076	1 mg	10	248,91	353,6	353,6
383274	1 mg	28	696,95	924,9	924,9
433033	2 mg	28	696,95	924,9	924,9
560860	3 mg	28	696,95	924,9	924,9
400635	4 mg	28	696,95	924,9	924,9

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for brekspiprazol (Rxulti) ikke skal være høyere enn maksimalpris/ refusjonspris/ trinnpris for referansealternativet (lurasidon). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet, 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 15-02-2019. 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 premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Bakgrunn

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering basert på en kostnadsminimeringsanalyse sendt inn av Otsuka Pharma Scandinavia AB (heretter omtalt som søker). Komparator for denne analysen er lurasidon.

Blant de psykotiske lidelsene er schizofreni den vanligste diagnosegruppen, med en svært heterogen pasientpopulasjon. Schizofreni er i tidligere refusjonssaker vurdert som en alvorlig sykdom. Karakteristiske symptomer på schizofreni er positive (hallusinasjoner, tankeforstyrrelser, vrangforestillinger) og negative (følelsesavflatning, redusert spontanitet, emosjonell og sosial tilbaketrekking) symptomer, samt ulik grad av kognitiv svikt (1). Førstevalg ved legemiddelbehandling av schizofreni er de såkalte andregenerasjons antipsykotika (AGA) (f. eks. kvetiapin, olanzapin, osv). Disse bindes til og utøver en effekt på dopaminerge- og serotonerge reseptorer (og andre reseptorsystemer). De fleste legemidlene i denne gruppen har sammenlignbar effekt (bortsett fra klozapin som anses som den mest effektive, men er tredjevalg pga. bivirkninger), men med en noe mer differensiert bivirkningsprofil. Dette skyldes ulik grad av binding til de ulike subtypene av reseptorene (2). Pasientene må behandles i mange år; noen vil også behøve livslang behandling.

Antatt virkningsmekanisme for brekspiprazol skjer via en partiell agonistisk effekt på serotonerge 5-HT_{1A} og dopaminerge D₂ reseptorer, samt en antagonistisk effekt på serotonerge 5-HT_{2A} reseptorer. Brekspiprazol er også vist å være en antagonist til noradrenerge $\alpha_{1B/2C}$ reseptorer.

Effekt og sikkerhet

Søker har utført et systematisk litteratursøk for å dokumentere relativ effekt og sikkerhet. Litteratursøket ble gjort i relevante databaser (MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycINFO), samt fra konferanser og clinicaltrials.gov og bibliografisk søk fra

inkluderte studier. Det ble identifisert 249 unike studier og totalt ble 23 studier inkludert i de indirekte sammenligningene (ingen direkte sammenlignende studier). 12 studier studerte behandling av schizofreni i akutfasen og 11 studier i vedlikeholdsfasen. Søket ble sist oppdatert 5. oktober 2017.

Hovedanalysene (akutt- og vedlikeholdsbehandling) så på relativ effekt av brekspiprazol mot lurasidon, med kun placebo som felles anker. Som en konsekvens av dette er resultatene fra hovedanalysene basert på henholdsvis syv og to studier. I støtteanalyser ble flere virkestoff inkludert som ankere: kvetiapin, risperidon og olanzapin. Tabell 1 viser utfallsmålene som ble brukt i de indirekte sammenligningene. PANSS er et validert symptomskala som brukes i norsk klinisk praksis. Videre er relevante bivirkninger inkludert i analysene.

Tabell 1 Utfallsmål – indirekte sammenligninger mellom lurasidon og brekspiprazol (kilde: Otsuka)

Akutfase	Vedlikeholdsfase
Endring i PANSS ¹ fra baseline	Tid til tilbakefall, HR3
Endring i CGI-S ² fra baseline	Endring i PANSS1 fra baseline
Akatisi	Endring i CGI-S2 fra baseline
Bruk av anti-Parkinson legemidler	Bruk av anti-Parkinson legemidler
Ekstrapyramidale symptomer	Studieavbrudd, alle årsaker
Endring i vekt fra baseline	Studieavbrudd, bivirkninger
Sedasjon	
Vektøkning ≥ 7 %	
Endring i prolaktin-nivå	
Studieavbrudd, alle årsaker	
Studieavbrudd, manglende effekt	
Studieavbrudd, bivirkninger	

1: Positive and Negative Symptom Scale; 2: Clinical Global Impression-Severity; 3: Hazard Ratio

De indirekte sammenligningene mellom lurasidon og brekspiprazol viste en sammenlignbar effekt som målt med PANSS og CGI-S. Når det gjelder bivirkninger, er det noen forskjeller som skiller lurasidon og brekspiprazol. Lurasidon hadde en statistisk signifikant bedre effekt på vektøkning og lavere andel pasienter som avbryter behandling/studien. Brekspiprazol hadde en statistisk signifikant bedre effekt med hensyn på akatisi, bruk av anti-Parkinson legemidler og prolaktin-nivå, samt lavere andel pasienter som avbryter behandling på grunn av bivirkninger.

Det viktigste behandlingsmålet ved schizofreni er å unngå tilbakefall av nye episoder med psykose. For å oppnå dette målet er det viktig at behandlingen tilpasses den enkelte pasient, slik at flest mulig gjennomfører den oppsatte behandlingen. En vanlig årsak til at pasienten avbryter behandlingen, er uakseptable bivirkninger. Det vurderes at brekspiprazol kan være et godt alternativ der andre AGA er prøvd, men med utilstrekkelig effekt og/eller uakseptabel bivirkningsprofil.

Legemiddelverket mener at søker har dokumentert sammenlignbar effekt mellom lurasidon og brekspiprazol. Valg av legemiddel må tilpasses og velges i samråd med den enkelte pasient for best mulig effekt og etterlevelse.

Budsjettmessige konsekvenser

I en kostnadsminimeringsanalyse er det antatt lik effekt mellom intervensjon og komparator. Døgnekostnaden for brekspiprazol settes lik døgnekostnaden for lurasidon. Det antas at brekspiprazol vil fortrenge lurasidon ved opptak på refusjonslisten. Budsjettkonsekvensene blir dermed minimale. Dersom brekspiprazol bidrar til at flere pasienter etterlever behandlingen og dermed forhindrer tilbakefall av psykoser og potensielle tvangsinnleggelser, vil dette telle positivt fra et helseøkonomisk perspektiv.

På bakgrunn av avsnittene over, kan brekspiprazol innvilges forhåndsgodkjent refusjon med referanse til lurasidon (Latuda).

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

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: 24-09-2018

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 01-10-2018

Ferdig behandlet: 30-01-2019

Total saksbehandlingstid: 121 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

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.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Christina Sivertsen
lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Mottaker:
Otsuka Pharma Scandinavia AB, Birger Jarlsgatan 39, 111 45 Stockholm