

SÖKANDE

Takeda Pharma AB
Box 3131
169 03 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-11-21 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Latuda	Filmdragerad tablett	37 mg	Blister, 98 x 1 tabletter	410432	2490,00	2587,00
Latuda	Filmdragerad tablett	37 mg	Blister, 28 x 1 tabletter	538197	712,00	773,00
Latuda	Filmdragerad tablett	18,5 mg	Blister, 28 x 1 tabletter	092535	712,00	773,00
Latuda	Filmdragerad tablett	74 mg	Blister, 28 x 1 tabletter	486157	712,00	773,00
Latuda	Filmdragerad tablett	74 mg	Blister, 98 x 1 tabletter	053309	2490,00	2587,00

Begränsning

Subventioneras endast till patienter för vilka det är viktigt att undvika viktuppgång eller andra metabola effekter.

Villkor

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

2609/2014

ANSÖKAN

Takeda Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Latuda	Filmdragerad tablett	37 mg	Blister, 98 x 1 tabletter	410432	2490,00
Latuda	Filmdragerad tablett	37 mg	Blister, 28 x 1 tabletter	538197	712,00
Latuda	Filmdragerad tablett	18,5 mg	Blister, 28 x 1 tabletter	092535	712,00
Latuda	Filmdragerad tablett	74 mg	Blister, 28 x 1 tabletter	486157	712,00
Latuda	Filmdragerad tablett	74 mg	Blister, 98 x 1 tabletter	053309	2490,00

UTREDNING I ÄRENDET

Schizofreni är en psykosjukdom som innebär förändrad verklighetsuppfattning samt nedsatt social och kognitiv förmåga och därmed ofta en försämrad funktionsförmåga. Sjukdomen är heterogen och kronisk till sin natur. Patienter med schizofreni drabbas oftare än andra av kroppsliga sjukdomar som till exempel hjärt-kärlsjukdomar och diabetes, samt av andra psykiska sjukdomar. Risken för suicid och suicidförsök är kraftigt förhöjd hos patienterna. Förmodad livslängd är förkortad hos patienter med schizofreni.

I Sverige insjuknar 1 500–2 000 personer i sjukdomen varje år och cirka 30 000–40 000 personer i Sverige har diagnosen schizofreni. Sjukdomsdebuten sker vanligen runt 18–30 års ålder.

Latuda innehåller den verksamma substansen lurasidon och hör till gruppen atypiska antipsykotika. Indikationen för läkemedlet är behandling av schizofreni hos vuxna från 18 års ålder. Latuda tas en gång dagligen tillsammans med måltid. Om Latuda tas utan mat förväntas exponeringen för lurasidon bli avsevärt lägre jämfört med då det tas tillsammans med mat.

Enligt nationella riktlinjer för behandling av schizofreni (Socialstyrelsen 2014) bör hälso- och sjukvården erbjuda antingen aripiprazol, olanzapin eller risperidon till patienter som är nyinsjuknade i schizofreni. Enligt samma riktlinjer bör hälso- och sjukvården i första hand erbjuda olanzapin eller risperidon till patienter med långvarig schizofreni, och i andra hand aripiprazol. Avgörande för den senare rekommendationen är att aripiprazol ger liten eller ingen viktuppgång även om effekten är något sämre än för risperidon och olanzapin.

Latuda har i kliniska studier visat effekt (mätt som förändringar i patienternas symtom samt återfallsfrekvens) i jämförelse med placebo både vid kort (6 veckor) och lång tids behandling

2609/2014

(12 månader). En studie över 12 månader visade att effekten av Latuda inte är sämre än effekten för quetiapin genom att non-inferiority kunde konkluderas. En lika lång studie där Latuda jämfördes med risperidon visade inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna avseende de effektmått som i studien var sekundära utfallsmått. Däremot kunde non-inferiority mot risperidon inte konkluderas. I en metaanalys över 6 veckors behandling uppvisade risperidon och olanzapin signifikant bättre effekt jämfört med Latuda men däremot var det inga signifikanta skillnader i effekt mellan Latuda, aripiprazol och quetiapin¹.

Biverkningsmässiga fördelar för Latuda i studierna var bland annat låg grad av viktökning och metabola effekter samt att behandlingen inte påverkade hjärtats QTc tid. Akatisi och parkinsonism var mer vanliga biverkningar vid behandling med Latuda medan endast en moderat ökning av prolaktin observerades. Såväl akatisi och parkinsonism och troligen även prolaktinökningen verkade vara dosberoende biverkningar.

Med en hälsoekonomisk modell analyserar företaget om Latuda är kostnadseffektivt som ett förstahandsläkemedel jämfört med de andra schizofreniläkemedlen risperidon, olanzapin, Abilify (aripiprazol) och quetiapin eller som andrahandsläkemedel jämfört med Abilify och quetiapin.

Andelen som inte svarar på behandlingen är det primära effektmåttet i den hälsoekonomiska analysen. För Latuda används ett värde från en poolning av studier som företaget har gjort. Vad gäller jämförelsealternativen används samma värden som i en hälsoekonomisk analys² från 2008 i vilken författarna gjorde indirekta jämförelser av effektdata från sex läkemedel mot schizofreni.

Omfattning av biverkningar i modellen bygger för Latuda på den randomiserade studie av Loebel et al³ där Latuda jämfördes med placebo och quetiapin. Den viktigaste källan för biverkningar med de jämförande läkemedlen är metaanalysen av Leucht et al.

¹ Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatment analysis. *Lancet* 2013;382:951-962.

² Edwards NC et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12):3341-3355.

³ Loebel A, Cucchiari J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res* 2013 June;147(1):95-102.

2609/2014

Kostnaderna för ett antal antipsykotiska läkemedel framgår av nedanstående tabell

Läkemedel	Pris, kr, AUP
Latuda	26,4
Risperidon	1,2
Olanzapin	1,9
Abilify (aripiprazol)	89,4
Quetiapin	5,6
Seroquel Depot (quetiapin XR)	84,22
Ziprasidon	8,7

Enligt företagets resultat leder behandling med Latuda till bättre hälsa och lägre kostnader jämfört med olanzapin, Abilify och quetiapin. Jämfört med risperidon leder behandling med Latuda till en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på endast 30 000 kronor.

Modellen ger liknande resultat även när den endast omfattar en normalpopulation vad gäller vikt och kardiovaskulära riskmarkörer.

Två landsting, SLL och landstinget Gävleborgs län, har fått ta del av ansökan om subvention för Latuda. Nedan följer en sammanfattning av landstingens yttranden.

SLL och landstinget i Gävleborgs län har uppgett att effekten för Latuda är ungefär jämförbar med andra liknande antipsykotika och att det finns både fördelar och nackdelar i läkemedlets biverkningsprofil. Vidare har de angett att svårighetsgraden för det aktuella tillståndet är hög och att det är viktigt att behandlingen skraddarsys vid schizofreni. Landstinget i Gävleborg har angett att Latuda sannolikt kommer att bli ett andra eller tredjehandsalternativ utifrån biverkningsprofilen.

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.

2609/2014

TLV gör följande bedömning.

Indikationen för Latuda är behandling av schizofreni hos vuxna. TLV betecknar tillståndets svårighetsgrad som hög. Schizofreni är en heterogen, kronisk psykosjukdom som innebär förändrad verklighetsuppfattning, nedsatt social och kognitiv förmåga och därmed försämrade funktionsförmåga. Förmodad livslängd är förkortad hos patienter med schizofreni jämfört med befolkningen i övrigt. Risken för suicid och suicidförsök är kraftigt förhöjd hos patienter med schizofreni.

De läkemedel som har lägst pris samt rekommenderas i första hand vid indikationen är olanzapin och risperidon. Baserat på detta bedömer TLV att de mest relevanta jämförelsealternativen bör vara dessa läkemedel. Om en jämförelse endast gäller för patienter där det är viktigt att undvika viktuppgång och metabola effekter bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet är aripiprazol.

Baserat på direkta och indirekta jämförelser av Latudas effekt och säkerhet med placebo och andra atypiska antipsykotika kan TLV inte dra slutsatsen att Latuda är överlägset risperidon eller olanzapin. Eftersom priset på Latuda är högre än priset för dessa läkemedel kan därför inte en generell subvention beviljas.

Med tanke på Latudas biverkningsprofil finns det dock patienter som skulle kunna ha särskilt stor nytta av Latuda. Om jämförelsen gäller endast för patienter där det är viktigt att undvika viktuppgång eller andra metabola effekter bedömer TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet är aripiprazol. Det finns inga direkt jämförande studier mellan Latuda och aripiprazol men i metaanalysen sågs inga signifikanta skillnader i effekt mellan Latuda, aripiprazol och quetiapin.

För Latuda ansöker företaget om ett pris som är betydligt lägre än priset på Abilify. Med nuvarande priser kan TLV därför dra slutsatsen att Latuda är kostnadseffektivt jämfört med Abilify för patienter där det är viktigt att undvika viktuppgång eller andra metabola effekter.

Sjukdomen schizofreni är heterogen och kronisk och patienterna tenderar att behöva byta behandling flera gånger. Därför finns det ett stort behov av sortimentsbredd inom området.

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.

Behovs- och solidaritetsprincipen är en grundregel för hela sjukvården som syftar till att mer av vårdens resurser skall ges till de mest behövande (se prop. 2001/02:63 s. 44 jfr med prop. 1996/97:60 s. 20 f.). TLV bedömer svårighetsgraden av sjukdomen som hög för de patienter som omfattas av de godkända indikationerna för läkemedlet.

2609/2014

TLV väger in behovs- och solidaritetsprincipen i sina beslut genom att acceptera högre nivåer för kostnad per QALY för sjukdomar med högre svårighetsgrad. Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen, anser TLV att företaget har visat att Latuda till det ansökta priset uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för en begränsad subvention till patienter för vilka det är viktigt att undvika viktuppgång eller andra metabola effekter. Som villkor gäller då att företaget i all sin marknadsföring och annan information tydligt ska informera om ovanstående begränsning.

TLV kommer internt att följa upp användningen av Latuda med avseende på försäljningsvolym. Om volymen anmärkningsvärt överstiger företagets prognos kan det finnas anledning att undersöka kostnadseffektiviteten i klinisk användning.

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, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg.

Stefan Lundgren

Maria Storey