

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2018020652 (LMST)  
Sagsnr. 2018021077 (MTN)  
Den 28. maj 2018

## Medicintilskudsnetts indstilling – Reagila

Sofus Regulatory Affairs AB har den 5. februar 2018 på vegne af Gedeon Richter ansøgt om generelt tilskud eller alternativt generelt klausuleret tilskud til følgende klausul: "Til voksne patienter med skizofreni med nogle tegn på negative symptomer" til lægemidlet Reagila.

Ansøger foreslår den 11. april 2018 generelt klausuleret tilskud til patienter omfattet af følgende klausul: "*Reagila refunderes til voksne skizofreni patienter med overvejende negative symptomer, selvom de allerede er behandlet med antipsykotika*".

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 24. april 2018.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Reagila  
(kapsler med indhold af cariprazin i styrkerne 1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg og 6,0 mg)

får generelt klausuleret tilskud i henhold til sundhedslovens § 144, stk. 1 og 2, til følgende klausul:

*"Patienter med skizofreni, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres."*

Den godkendte indikation er ifølge produktresumeeet: "*Reagila er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne patienter*".

Der er udført 3 kliniske korttidsstudier over for placebo, risperidon og aripiprazol hos patienter med akut forværring af skizofreni, som viser en signifikant større effekt af Reagila i forhold til placebo og en sammenlignelig effekt i forhold til risperidon og aripiprazol. Der er derudover udført 2 langtidsstudier overfor henholdsvis placebo og risperidon. Studiet over for placebo viser, at behandling med Reagila er statistisk signifikant mere effektiv end placebo i forhold til at forebygge relaps hos patienter med skizofreni. I studiet over for risperidon af Németh et al.<sup>1</sup> indgik patienter, der var diagnosticeret med skizofreni mindst 2 år tidligere med vedvarende, overvejende negative symptomer. Resultaterne viser, at behandling med Reagila er mere effektiv end risperidon på det primære endepunkt, som var negativ symptom-score.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) skriver i assessment report vedrørende Reagila<sup>2</sup>, at der i studiet overfor risperidon<sup>1</sup> er påvist forbedring af negative symptomer både hos patienter behandlet med cariprazin og hos patienter behandlet med risperidon, forbedringen var statistisk bedre for patienter behandlet med cariprazin sammenlignet med risperidon-gruppen. EMA skriver videre, at den kliniske relevans af forskellen i

<sup>1</sup> Németh et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet 2017; 389: 1103-13

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002770/WC500234926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002770/WC500234926.pdf)

resultaterne mellem cariprazin og risperidon imidlertid er vanskelig at fortolke. EMA anbefaler markedsføringstilladelse til indikationen "Behandling af skizofreni hos voksne patienter", der dækker både positive og negative symptomer.

Ansøger har medsendt en sundhedsøkonomisk analyse, som bygger på resultaterne af langtidsstudiet over for risperidon<sup>1</sup>. Analysen er blevet vurderet af VIVE<sup>3</sup>, som i sin konklusion blandt andet skriver følgende: "*Den samlede vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse af Reagila er således, at resultatet synes at være forholdsvis robust, og at cariprazin i sammenligning med risperidon kan være en omkostningseffektiv behandling. Overordnet er der dog behov for en lægefaglig vurdering af, om der er klinisk tiltro til de anvendte transitionssandsynligheder fra det grundlæggende studie*"<sup>Fejl! Bogmærke er ikke defineret.</sup>.

Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne fra RADS<sup>4</sup> anbefaler oral behandling med lægemidler med indhold af amisulprid, aripiprazol, lurasidon, paliperidon, quetiapin eller risperidon ved 1. og 2. behandlingsforsøg. De seks lægemidler er ligestillede i behandlingsvejledningen, hvor det også fremgår, at lægen ved valg af behandling bør tage hensyn til, hvilke lægemidler patienten tidligere har prøvet, de særlige karakteristika for de enkelte lægemidler, som er angivet i tabel 1 i vejledningen, samt prisen.

Behandlingsprisen for Reagila er høj sammenlignet med behandlingsprisen for lægemidler til oral administration med indhold af risperidon, aripiprazol og quetiapin, der har generelt tilskud uden klausulering og på niveau med behandlingsprisen for lægemidler til oral administration med indhold af paliperidon, lurasidon og amisulprid, som aktuelt har generelt klausuleret tilskud til følgende klausul: "*Patienter, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller aktuelt/tidligere velbehandlede patienter, for hvem det efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens psykiske tilstand vil være uhensigtsmæssigt at behandle med eller skifte til et antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering*".

Vi begrundet vores indstilling i relation til *generelt tilskud* med, at det vil være mest rationelt at starte behandling med et af de billigere anbefalede antipsykotika, risperidon, aripiprazol eller quetiapin, som har generelt tilskud uden klausulering. Vi mener dermed, at prisen på Reagila ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for alle patienter med skizofreni.

Den sundhedsøkonomiske analyse bygger på studiet over for risperidon hos patienter med overvejende negative symptomer og viser, at cariprazin i sammenligning med risperidon kan være en omkostningseffektiv behandling hos denne patientgruppe. Vi lægger dog vægt på, at EMA skriver, at den kliniske relevans er vanskelig af fortolke.

Vi anbefaler, at Reagila får generelt klausuleret tilskud til "*patienter med skizofreni, hvor behandling med antipsykotisk lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres*". Vi finder, at prisen på Reagila står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af denne klausul, når vi sammenligner med lægemidler til oral administration med indhold af paliperidon, lurasidon og amisulprid, der har generelt klausuleret tilskud til en lignende klausul.

I relation til ansøgers forslag om generelt klausuleret tilskud til patienter med skizofreni med overvejende negative symptomer, som allerede er i behandling med antipsykotika, bemærker vi i lighed med EMA, at disse vil være omfattet af betegnelsen "skizofreni" og dermed vil være omfattet af tilskudsklausulen.

Vi opfordrer Lægemiddelstyrelsen til at følge forbruget af Reagila.

Med venlig hilsen

Palle Mark Christensen

<sup>3</sup> VIVE – Det nationale forsknings- og analysecenter for velfærd

<sup>4</sup> RADS behandlingsvejledning for medicinsk behandling af psykotiske tilstande hos voksne, version 1.6, december 2015