



(20064) LATUDA, Medius AG

Vergütung einer neuen Indikation von LATUDA mit Wiedererwägungsverfügung per 01. November 2020

1 Zulassung Swissmedic

LATUDA wurde von Swissmedic per 26. September 2019 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

„LATUDA ist indiziert als Monotherapie oder als Begleittherapie zu Lithium oder Valproat für die akute Behandlung von depressiven Episoden im Zusammenhang mit einer bipolaren Störung Typ I bei Erwachsenen.

Bei der Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung Typ 1 sollte die Einstellung und Überprüfung der Therapie durch einen Arzt erfolgen, der über klinische Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von affektiven Störungen verfügt.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Lurasidon (ATC-Code N05AE05) gehört zu den Antipsychotika, die den Indolderivaten zugeordnet werden. In dieselbe Gruppe eingeteilt ist Sertindol (Serdolect), welches jedoch nur über eine Zulassung bei Schizophrenie verfügt. Strukturell ist Lurasidon mit Ziprasidon verwandt, diese Substanz ist in der Schweiz nicht zugelassen. Wie auch bei anderen Arzneimitteln mit Wirksamkeit bei Schizophrenie und bipolarer Depression ist der Wirkmechanismus von Lurasidon unbekannt. Die Wirksamkeit von Lurasidon bei Schizophrenie und bipolarer Depression wird auf die Kombination einer antagonistischen Aktivität an zentralen Dopamin-Typ-2(D2-)-Rezeptoren und Serotonin-Typ-2-(5HT2A-)Rezeptoren zu-rückgeführt (Auszug aktuelle Fachinformation).

Zur Behandlung der depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung des Typ 1 werden in den Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Bipolare Störungen (SGBS) von 2019 in der Akutphase hauptsächlich Quetiapin, Lithium (Monotherapie), Lamotrigin (off-label) und Lurasidon (off-label) sowie Kombinationen derselben Monopräparate mit SSRI (ausser Paroxetin) oder Bupropion empfohlen.

Studie 1a

Loebel A et al., Am J Psychiatry 2014, Feb;171(2):160-8

Lurasidone Monotherapy in the Treatment of Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit fix-flexiblen Dosierungen von Lurasidon wurden insgesamt 505 Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen, die eine depressive Episode (DSM-IV_TR Kriterium, ≥ 4 Wochen und < 12 Monate Dauer), mit oder ohne Rapid Cycling, ohne psychotische Merkmale und mit einer Geschichte von mindestens einer bipolaren

manischen oder gemischt manischen Episode aufwiesen. 166 Patienten (Gruppe 1) erhielten Lurasidon in einer Dosierung von 20-60 mg/d, 169 Patienten (Gruppe 2) nahmen Lurasidon in einer Dosierung von 80-120 mg/d ein und 170 Patienten (Gruppe 3) bekamen Placebo.

Nach 6 Wochen zeigte der MADRS-Score in den Gruppe 1 und 2 eine Reduktion im Verhältnis zur Baseline um - 15.4 Punkte ($p < 0.001$, Effektgrösse = 0.51) vs. - 10.7 Punkte in der Gruppe 3 (Placebo). Der CGI-BP betrug nach 6 Wochen in der Gruppe 1 -1.8 Punkte ($p < 0.001$, Effektgrösse = 0.61), in der Gruppe 2 - 1.7 ($p < 0.001$, Effektgrösse = 0.50) und in der Gruppe 3 -1.1.

Weiter wurden folgende Scores geprüft: Quick Inventory od. Depressive Symptomatology, Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Sheehan Disability Scale. Die Behandlung mit beiden Dosierungen von Lurasidon zeigte in all den vorgenannten Tests eine signifikante Verbesserung der Angstzustände im Vergleich mit Placebo.

Studie 1b

Loebel A et al., Am J Psychiatry 2014, Feb;171(2):169-77

LURASIDONE IN THE LONG-TERM TREATMENT OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: A 24-WEEK OPEN-LABEL EXTENSION STUDY

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit fix-flexiblen Dosierungen von Lurasidon als Begleittherapie zu Lithium oder Valproat wurden insgesamt 348 Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen, die eine depressive Episode (DSM-IV-TR Kriterium, ≥ 4 Woche und < 12 Monate Dauer), mit oder ohne Rapid Cycling, ohne psychotische Merkmale und mit einer Geschichte von mindestens einer bipolaren manischen oder gemischt manischen Episode aufwiesen.

Nach einer stratifizierten Randomisierung basierend auf Therapie mit Lithium oder Valproat erhielten 183 Patienten (Gruppe 1) Lurasidon in einer Dosierung von 20-120 mg. Es erfolgte eine Auftitrierung in der Woche 1 bis 60 mg, anschliessend bei Bedarf bis zu 120 mg. 165 Patienten (Gruppe 2) bekamen Placebo.

Im Vergleich zur Baseline zeigten sich im MADRS-Score folgende Änderungen: - 17.1 Punkte (Verum) vs. - 13.5 (Placebo), $p = 0.005$ (Effektgrösse = 0.34). Die Effektgrösse bei Lurasidon in Kombination mit Lithium (0.36) war vergleichbar mit derjenigen von Lurasidon und Valproat (0.32). Der CGI-BP betrug nach 6 Wochen - 1.96 in der Gruppe 1 vs. - 1.51 in der Placebo-Gruppe ($p=0.003$, Effektgrösse = 0.36). Weiter wurden folgende Scores geprüft: Quick Inventory of Depressive Symptomatology (- 8.1 versus -5.9; $p=0.001$), Hamilton anxiety scale (- 8.0 versus - 6.0; $p=0.003$), Quality of Life, Enjoyment, and Satisfaction Questionnaire-Short Form (+22.2 versus +15.9; $p=0.003$), Sheehan Disability Scale (- 9.5 versus -7.0; $p=0.012$).

Studie 2

Ketter TA et al., Depress Anxiety 2016 May;33(5):424-34

Lurasidone in the long-term treatment of patients with bipolar disorder: a 24-week open-label extension Study

In einer 6-monatigen, offenen, unkontrollierten Verlängerungsstudie wurden insgesamt 817 Patienten eingeschlossen, die vorgängig in Studie 1a (Lurasidon 6 Wochen, Monotherapie) oder Studie 1b (Lurasidon 6 Wochen, in der Begleittherapie zu Lithium oder Valproat) oder einer weiteren Studie (Suppes T, et al. 2016, Lurasidone adjunctive with lithium or valproate for bipolar depression: A placebo-controlled trial utilizing prospective and retrospective enrolment cohorts) eingeschlossen waren und diese abgeschlossen hatten. Die Patienten wurden in die 6-monatige Studie einbezogen, sofern diese vom Investigator für die Teilnahme an einer 6-monatigen Studie als geeignet erachtet wurden. Einschlusskriterien waren u.a.: Einhaltung des Protokolls, keine unmittelbare Gefahr von Selbstmord oder -verletzung von sich selbst oder anderen.

Alle Patienten starteten mit einer Dosis von 60 mg/d Lurasidon für 1 Woche, ungeachtet der zuvor eingenommenen Menge Lurasidon. Anschliessend erfolgte allenfalls eine wöchentliche Anpassung (20 mg bis 120 mg), entsprechend der Klinik.

Der primäre Endpunkt der Studie stellte die Sicherheit und Verträglichkeit dar, insbesondere der Prozentsatz und Schweregrad der Nebenwirkungen. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren:

Parkinsonismus (10.7%), Akathisie (8.1%), Somnolenz (8.0%), Kopfschmerz (7.7%), Nausea (7.6%), Schlaflosigkeit (6.4%) und Angstzustände (5.8%).

Sowohl bei der Monotherapie als auch bei der Begleittherapie wurde der grösste Teil der Nebenwirkungen als mild (44.9% und 52.3%) oder moderat (29.1% und 37.2%) bezeichnet. Am meisten als schwer wurden die Akathisie (1.4%), Depression (1.1%) und Schlaflosigkeit (0.5%) bezeichnet. Bei der Gruppe, die nur mit Lurasidon behandelt wurden, war der Anteil der Patienten, die über eine behandlungsbedingte Nebenwirkung berichteten, bei den zuvor mit Placebo behandelten Patienten etwas tiefer als bei den Patienten aus der Verum-Gruppe (58.5% vs. 63.8%). In der Gruppe mit Begleitmedikation war der Anteil bei zuvor mit Placebo behandelten Patienten höher (70.4% vs. 63.8%). Die Wirksamkeit als sekundärer Endpunkt wurde mittels diverser Scores bestimmt: die MADRS-Scala, der CGI-BP-S, der Hamilton Anxiety Rating Scala, der Sheehan Disability Scala und der Quality of Life, Enjoyment, and Satisfaction Questionnaire–Short Form. Die MADRS-Werte haben sich innerhalb der 6 Monate bei den zuvor mit Placebo behandelten Patienten angeglichen. Ein ähnliches Muster konnte bei den anderen Skalen gezeigt werden. Weder die Labor- noch Vitalparameter noch das EKG, Gewicht und Effekte auf den Stoffwechsel (Lipide, Glucose) zeigten klinisch relevante Veränderungen.

Studie 3

Calabrese JR et al., Eur Neuropsychopharmacol. 2017 Sep;27(9):865-876

Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder

In einer multiregionalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden die Patienten nach einer open-label-Phase von 12-20 Wochen von Lurasidon mit Lithium oder Valproat im Verhältnis 1:1 randomisiert für eine Studiendauer über 28 Wochen mit Lurasidon oder Placebo sowie der Begleittherapie (Lithium oder Valproat). Während der Open label Phase erhielten die Patienten an Tag 1-3 20 mg Lurasidon oder Placebo, an Tag 4-7 40 mg Lurasidon oder Placebo. Ab Tag 8 konnte die Dosierung flexibel gestaltet werden zwischen 20-80 mg/d, je nach klinischem Ansprechen. Anschliessend wurde eine Randomisierung gemacht bei vorgängig festgestellter Dosierung, stratifiziert entsprechend dem verwendeten Stimmungsstabilisator. Lithium und Valproat wurden entsprechend nötiger Dosierung während der Studie angepasst.

Die Zeit bis zum Wiederauftreten einer affektiven Episode oder ein Studienaustritt aufgrund einer affektiven Episode wurde als primärer Endpunkt definiert. Nach 28 Wochen betrug die Hazard Ratio für die Zeit des Wiederauftretens 0.71 (95% CI = 0.49-1.04; Cox Model $p = 0.78$), was einer Risikoreduktion von 29% entspricht. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs betrug nach 28 Wochen 20.9% in der Lurasidon-Gruppe gegenüber 51.5% in der Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit Lurasidon war nicht signifikant besser als Placebo hinsichtlich der Zeit des Wiederauftretens einer depressiven Episode (HR 0.81(95% CI = 0.49-1.34; Cox Model $P = ns$, log-rank test $P = ns$); Risikoreduktion von 19%). Ebenso wenig ist Lurasidon nicht signifikant besser im Verlängern der Zeit bis zum Wiederauftreten einer Manie, Hypomanie oder einer gemischt manischen Episode (HR 0.57 (95% CI= 0.28-1.16; Cox Model $P=ns$), Risikoreduktion von 43%).

Lurasidon war signifikant besser in der Zeit bis zum Absetzen der Medikation im Rahmen der Studie (HR 0.72 (95% CI=0.54-0.98; Cox Model $P = 0.034$; long-rank test $P=0.019$), Risikoreduktion von 28%).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Akathisie, Parkinsonismus und Somnolenz.

Weiter zählen Nausea, Kopfschmerz, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Angstzustände, extrapyramidale Störungen, leichte Gewichtszunahme und Tachykardie zu häufig auftretenden Nebenwirkungen.

In einer Review aus 2015 (Sanford M. et al., CNS Drugs, 2015) sind die Nebenwirkungen der Studien 1a und 1b sowie einer weiteren Studie (Suppes T.et al., Journal of Psychiatric Research, 2016) wie folgt zusammengefasst:

Table 2 Adverse events occurring in ≥ 2 % of patients and with a greater frequency with lurasidone than placebo in 6-week, phase III trials in patients with bipolar depression [7]. Patient numbers are in parentheses. Data are shown as the percentage of patients

Adverse event	Monotherapy (PREVAIL 2)			Adjunctive to lithium or valproate (PREVAIL 1 and 3 pooled)		
	LUR 20–60 (164)	LUR 80–120 (167)	PL (168)		LUR 20–120 + MS (360)	PL + MS (334)
Nausea	10	17	8	Nausea	14	10
Somnolence ^a	7	14	7	Extrapyramidal ^b	14	9
Akathisia	8	11	2	Somnolence ^a	11	5
Extrapyramidal ^b	5	9	2	Akathisia	11	5
Vomiting	2	6	2	Restlessness	4	<1
Dry mouth	6	4	4	Vomiting	4	1
Diarrhoea	5	3	2	Nasopharyngitis	4	2
Anxiety	4	5	1	Fatigue	3	1
Nasopharyngitis	4	4	1	Weight \uparrow	3	<1
Back pain	3	<1	<1	Appetite \uparrow	3	1
UTI	2	1	<1			
Influenza	<1	2	1			

LUR lurasidone, PL placebo, MS mood stabilizer, UTI urinary tract infection, \uparrow indicates increased

^a Includes somnolence, hypersomnia, hypersomnolence, sedation

^b Includes dystonia, oromandibular dystonia, tongue spasm, trismus, oculogyric crisis, torticollis, extrapyramidal disorder, hypokinesia, cogwheel rigidity, muscle rigidity, tremor, bradykinesia, parkinsonism, abnormal glabellar reflex, drooling, psychomotor retardation

Das Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil von Lurasidon bei depressiven Episoden im Zusammenhang mit bipolaren Störungen Typ 1 entspricht dem bereits bekannten Sicherheitsprofil im Zusammenhang mit der Behandlung der Schizophrenie.

Medizinische Leitlinien

Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Bipolare Störungen (SGBS) von 2019 nennen Quetiapin als Monotherapie bei Bipolarer Depression mit der besten Evidenz, gefolgt von Lithium und Lurasidon. Ebenfalls wird eine Kombination einer stimmungsstabilisierenden bzw. antimaniischen Substanz (z.B. Lithium oder atypische Antipsychotika) mit Lamotrigin oder einem Antidepressivum, vor allem SSRI oder Bupropion, empfohlen.

Als Mittel zur Rezidivprophylaxe gilt allgemein die Regel, dass die Medikamente, die in der Akutphase wirksam waren, sich auch für die Fortsetzungstherapie eignen würden, Lurasidon wird jedoch nicht explizit für die Rezidivprophylaxe empfohlen.

Die S3-Leitlinie von November 2018 empfiehlt Lurasidon mit einem Empfehlungsgrad B (einfache Empfehlung), beruhend auf den Studien 1a und 1b. Die Leitlinie erwähnt, dass Lurasidon in Europa noch nicht zugelassen sei in der Indikation Bipolare Depression. In Anlehnung an GRADE wird Lurasidon in der Behandlung der bipolaren Depression als moderat eingestuft, dies insbesondere, da nur jeweils eine Studie zur Monotherapie und eine zur add-on-Therapie vorlagen. Gesamthaft wird Lurasidon mit einem Empfehlungsgrad B (einfache Empfehlung) eingestuft.

Die World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) bewertet Lurasidon im Jahr 2017 in der Monotherapie der akuten Behandlung akuten depressiven Mischepisoden mit einer Evidenz-Kategorie C aufgrund einer Post-hoc-Analyse. Die Begleittherapie von Lurasidon mit Lithium oder Valproat bei akuter Behandlung akuter depressiver Mischepisoden wird nicht empfohlen.

Die kanadischen Richtlinien aus 2019 (CANMAT) nennen für die Behandlung der akuten Depression mit Lurasidon in Kombination mit Lithium oder Valproat eine Level 1-Evidenz, für die Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe jeder Stimmungsänderung und einer Depression eine Level-3-Evidenz, der Rezidivprophylaxe einer Manie eine Level-4-Evidenz. Die Behandlung einer akuten Depression mit Lurasidon alleine eine Level-2-Evidenz, für die Rezidivprophylaxe eine Level-4-Evidenz. Für Quetiapin nennen die Richtlinien für alle Indikationen eine Level-1-Evidenz.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Head-to-Head-Daten mit dem Standard Quetiapin vor. Ein systematischer Review (von Sunovion Pharmaceuticals Inc. gesponsert), der Lurasidon mit anderen atypischen Antipsychotika-Monotherapien zur Behandlung bipolarer Depression verglich, kam zum Schluss, dass Lurasidon besser wirksam sei als Aripiprazol und Ziprasidon, weniger assoziiert war mit Gewichtszunahme als Quetiapin und Olanzapin und weniger zu Somnolenz führe als Quetiapin und Ziprasidon. Ziprasidon ist in der Schweiz nicht auf dem Markt, Aripiprazol und Olanzapin sind in der Schweiz nicht für die Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen zugelassen.

Im Vergleich mit dem häufig genannten Quetiapin verfügt Lurasidon über ein günstigeres metabolisches Nebenwirkungsprofil in Bezug auf die metabolischen Parameter (Gewichtszunahme, minimaler Einfluss auf Lipid- und Blutglucose-Stoffwechsel).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den vorgelegten Studien wurde für Lurasidon gegenüber Placebo in der Behandlung der depressiven Episoden bei bipolaren Störungen eine signifikant bessere Wirkung gezeigt. Dies wird ebenfalls in den konsultierten Leitlinien dargestellt. Mit Lurasidon steht somit in dieser Indikation eine weitere Therapiealternative zur Verfügung mit einem anderen Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien Quetiapin und Lithium.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Neben den bereits verfügbaren Dosierungen von 40 mg und 80 mg in den Packungsgrössen à 28 und 56 Filmtabletten bietet die ZulassungsinhaberIn neu eine Packung à 20 mg mit 28 Filmtabletten an. Swissmedic hat zudem eine Packung à 20 mg mit 56 Filmtabletten zugelassen.

Entsprechend der Studien wurde Lurasidon bei mindestens 70% aller Patienten während der ganzen Studiendauer von 6 Wochen eingesetzt, in der Extended-Studie von Ketter et al. über 6 Monate beendeten mindestens 66% (Switch von Placebo + Lithium/Valproat auf Lurasidon + Lithium/Valproat) die Studie. In der Studie von Calabrese et al. beendeten mindestens 60% die Studie über 28 Wochen. Eine Therapie der depressiven Episoden im Zusammenhang mit einer bipolaren Störung Typ I bei Erwachsenen dauert demzufolge häufig länger als 4 Wochen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Von der EMA liegt keine Beurteilung zu Lurasidon in der Indikation depressive Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung Typ 1 vor. Die FDA hat 2013 die vorgenannte Indikation positiv bewertet, ebenso die kanadische Zulassungsbehörde im Jahr 2016.

Die amerikanische Behörde (FDA) erachtete in seiner Bewertung im Jahr 2013 die Studie von Loebbel et al 2014 a (Monotherapie) als positiv. Die Studie von Loebbel et al 2014 b hingegen wurde als negativ erachtet, da die MADRS Scores beim Verum verglichen mit Placebo in der US-Subgruppe schlechter waren. Auch eine während des Reviews der New Drug Application komplettierten Studie (Suppes t et al, J Psychiatr res. 2016) zeigt keine Wirksamkeit bei den primären Endpunkten, in der US-Subgruppe wurde ein Trend festgestellt, jedoch nicht in der südamerikanischen Subgruppe. Deshalb erachtete der Gutachter auch diese Studie als negativ. Gesamthaft wurde die Behandlung der bipolaren Depression mit Lurasidon als nicht wirksam erachtet und der Gutachter hatte empfohlen, dass zusätzliche Studien durchzuführen seien, die die Wirksamkeit in Bezug auf die primären Endpunkte bestätigen würden, insbesondere in Bezug auf die US-Subgruppe.

Die kanadische Behörde (INESSS) erachtet die Wirksamkeit von Lurasidon trotz einiger Einschränkungen als akzeptabel. Lurasidon ermögliche es mehr Patienten, ein Ansprechen und eine Remission zu erreichen gegenüber Placebo. Erwähnt wird das metabolisch neutrale Sicherheitsprofil, einschliesslich der Gewichtszunahme. INESSS führt auf, dass die Studien nur über eine kurze Behandlungsdauer von 6 Wochen angelegt waren. Zudem wäre eine Verwendung eines aktiven Komparators wünschenswert gewesen. Die Dosierungsspanne von 20 mg bis 120 mg in der PREVAIL 2-Studie mache es unmöglich, den Nutzen der Dosis zu differenzieren. Zudem könne Lurasidon Akathisie oder extrapyramidale Symptome verursachen, diese Nebenwirkungen könnten sich negativ auf das tägliche Leben der Patienten auswirken.

Beurteilung ausländischer Institute

Von europäischen Institutionen (iQWiG, GB-A, NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV) liegen keine Beurteilungen zu Lurasidon bei depressiven Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung Typ 1 vor.

Medizinischer Bedarf

Entsprechend dem OBSAN-Bericht von 2013 zu Depressionen in der Schweizer Bevölkerung liegt die Jahresprävalenz für bipolare Störungen bei 1-2,5%, die Lebenszeitprävalenz bei 3.9%. Bei mehr als der Hälfte der bipolar Erkrankten steht eine Depression am Anfang. Manische Phasen können in der Regel gut mit Medikamenten therapiert werden, für depressive Phasen sollten neben den medikamentösen Interventionen von Beginn an psychotherapeutische Interventionen eingesetzt werden.

Aufgrund der Vielfältigkeit der Erkrankung muss jede Behandlung individuell ausgestaltet werden. Bei der Behandlung rezidivierender affektiver Störungen unterscheidet man zwischen Akuttherapie, Fortsetzungstherapie und Rezidivprophylaxe.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind in der Schweiz zur Behandlung der bipolaren Störungen des Typ 1 folgende Wirkstoffe zugelassen:

Monotherapie: Quetiapin und Lithium

Kombinationstherapie: Quetiapin, Lithium; in Kombination mit Antidepressiva (SSRI ausser Paroxetin), Bupropion)

Die hauptsächlich in der Indikation depressive Episoden bei bipolaren Störungen Typ 1 eingesetzten Substanzen Quetiapin und Lithium zeichnen sich durch eine gute Wirkung aber auch durch unerwünschte Nebenwirkungen aus (Quetiapin: u.a. häufig Suizidgedanken und suizidales Verhalten, sehr häufig Gewichtszunahme, Anstiege der Triglycerid- und Gesamtcholesterinspiegel, QT-Verlängerung etc.; Lithium: sehr häufig EKG-Veränderungen, Verlängerung des QT-Intervalls, Symptome eines nephrogenen Diabetes Insipidus, nephrotisches Syndrom etc.).

Lurasidon verfügt im Vergleich zu Quetiapin über ein günstigeres metabolisches Nebenwirkungsprofil, ebenso wurde in sämtlichen klinischen Studien selbst bei Subgruppen mit erhöhtem kardialen Risiko keine bedeutsamen EKG-Veränderungen festgestellt.

Lurasidon wird in diversen Leitlinien als Therapiealternative empfohlen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die ausländischen Behörden aus den USA und Kanada erwähnen Lurasidon als Therapiealternative für die Behandlung der depressiven Episoden der bipolaren Störung. Für die Behandlung der depressiven Episoden der bipolaren Störungen ist die Auswahl der Arzneimittel gering. Lurasidon stellt neben Quetiapin und Lithium eine weitere Therapiealternative dar, die sich besonders in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil von diesen zwei Arzneimittel unterscheidet.

Da die Therapie der depressiven Episoden in der Regel länger als 4 Wochen dauert, erachtet das BAG die Packung LATUDA 20 mg à 28 Stück alleine nicht als zweckmässig. Die von Swissmedic bereits zugelassene Packung LATUDA 20 mg à 56 Stück ist von der ZulassungsinhaberIn bis spätestens 18 Monate nach Aufnahme der neuen Indikation in die SL ebenfalls anzubieten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation „Schizophrenie“:

Präparat (Wirkstoff)	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP (01.10.2020)	Mittlere Erhaltungsdosis gem. FI [mg/d]	Erhaltungsdosis [mg]	TTK [Fr.]	TQV-Niveau [Fr.]	TQV-Preis [Fr.]
Reagila* (Cariprazin)	1.5	28	Fr. 133.50	1.5-6	3.75	4.7678571		
	3	28	Fr. 133.50					
	4.5	28	Fr. 133.50					
	6	28	Fr. 133.50					
Rexulti (Brepiprazol)	2	28	Fr. 134.36	2-4	3	6.2621429		
	3	28	Fr. 171.31					
	4	28	Fr. 220.35					

LATUDA	40	28	Fr. 120.40	40-80	60	5.6766071	5.5150	116.97
(Lurasidon)	80	28	Fr. 197.49					191.87

* Reagila verfügt über ein Flat-Pricing; d.h. die Tagestherapiekosten (TTK) sind für alle Dosisstärken der Erhaltungsdosisspanne gleich hoch (Fr. 133.50/28 = Fr. 4.7679). Die TTK von LATUDA und Rexulti wurden ebenfalls entsprechen einem Flat-Pricing berechnet. D.h. es wurde der Durchschnittspreis der vorhandenen Dosisstärken der Erhaltungsdosisspanne berücksichtigt.

- ohne Innovationszuschlag,
- mit der Auflage, dass nach 12 Monaten nach Verfügung der Indikationserweiterung die Wirtschaftlichkeit von LATUDA in der Hauptindikation anhand des APV und TQV erneut überprüft wird. Hierzu ist dem BAG rechtzeitig ein Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen. Liegt das Resultat aus APV und TQV unter dem festgelegten Preis, wird eine Preissenkung verfügt,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation „akute Behandlung depressiver Episoden im Zusammenhang mit einer bipolaren Störung Typ I bei Erwachsenen“:

Präparat	Wirkstoff	gal. Form	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	Erhaltungsdosis [mg]	TTK [Fr.]
LATUDA	Lurasidon	Filmtabl	20	28		40	
Seroquel	Quetiapin	Kapseln	25	60	48.14	300	9.6280000
						TQV-Niveau	9.6280000
						TQV-Preis	134.79

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 7. August 2020, Preisen aus 5 Referenzländern (DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabletten, 20 mg, 28 Stk	Fr. 72.64
Filmtabletten, 40 mg, 28 Stk	Fr. 78.08
Filmtabletten, 40 mg, 56 Stk	Fr. 156.16
Filmtabletten, 80 mg, 28 Stk	Fr. 92.14
Filmtabletten, 80 mg, 56 Stk	Fr. 184.29

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- mit einer Preisparität zwischen LATUDA 20mg und LATUDA 40 mg, da beide Dosisstärken zur Behandlung der bipolaren Depressionen eingesetzt werden und die Kosten für die Behandlung mit einer Preisparität nicht von der eingesetzten Dosis abhängen,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 20 mg, 28 Stk	Fr. 97.53	Fr. 128.35
Filmtabletten, 40 mg, 28 Stk	Fr. 97.53	Fr. 128.35
Filmtabletten, 40 mg, 56 Stk	Fr. 195.05	Fr. 240.30
Filmtabletten, 80 mg, 28 Stk	Fr. 142.00	Fr. 179.40
Filmtabletten, 80 mg, 56 Stk	Fr. 284.01	Fr. 342.45

- mit einer Limitierung:
- „LATUDA 20mg werden ausschliesslich zur Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung Typ 1 vergütet. Entstehen für die Behandlung depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung Typ I aufgrund einer Dosisanpassung auf 60 mg (20 mg + 40 mg) die doppelten Kosten, sind die Kosten der jeweiligen Packungen LATUDA 20 mg auf Basis FAP von der Medius AG demjenigen Krankenversicherer rückzuerstatten, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezuges versichert war. Die MWST kann nicht zusätzlich zum FAP zurückgefordert werden. Der Krankenversicherer

fordert die Firma Medius AG zur Rückvergütung auf. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Beendigung der Therapie erfolgen.”,

- mit folgenden Auflagen:
 - Erneute Überprüfung der Wirtschaftlichkeit der Hauptindikation anhand des APV und TQV 12 Monate nach SL-Aufnahme der neuen Indikation.
 - Die Zulassungsinhaberin hat bis spätestens 18 Monate nach Aufnahme der neuen Dosierung LATUDA 20 mg 28 Stk eine Packung LATUDA 20 mg 56 Stück auf dem Markt zur Verfügung zu stellen. Sobald die Verfügbarkeit dieser Packung bekannt sein wird, ist dem BAG umgehend ein entsprechendes Gesuch um Aufnahme einer neuen Packungsgrösse und Dosisstärke (APD) einzureichen. Das BAG wird anschliessend zum nächstmöglichen Termin diese Packung in die SL aufnehmen zum gleichen Preis wie LATUDA 40 mg 56 Stk.