



Läkemedelsförhållningsmyndigheten

BESLUT

1 (6)

Datum
2005-04-05

Vår beteckning
1583/2004

SÖKANDE

ELI LILLY SWEDEN AB
Box 30037
104 25 Stockholm

Företrädare: Karl-Johan Myrén

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

LÄKEMEDELSFÖRHÅLLNINGSMYNDIGHETENS BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att läkemedlet Cymbalta ska ingå i läkemedelsförhållningarna från och med den 6 april 2005 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Cymbalta	Kapslar	60 mg	98 st	021975	1 128,98	1 196,50
Cymbalta	Kapslar	60 mg	28 st	021967	322,57	374,00
Cymbalta	Kapslar	30 mg	28 st	021721	196,68	244,50

Villkor

Eli Lilly åläggs att vid samtliga marknadsföringsåtgärder tydligt informera om att behandling med Cymbalta inte rekommenderas för behandling av patienter som är över 75 år.

ANSÖKAN

Eli Lilly Sweden AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Cymbalta	Kapslar	60 mg	98 st	021975	1128,98
Cymbalta	Kapslar	60 mg	28 st	021967	322,57
Cymbalta	Kapslar	30 mg	28 st	021721	196,68

UTREDNING I ÄRENDET

Depression är en sjukdom som karaktäriseras av nedstämdhet och dyster sinnesstämning. Utöver dessa symtom är ångest, minskat emotionellt engagemang och depressiva tankar vanliga. Sammantaget kan dessa känslor leda till livsleda och självmordstankar.

De antidepressiva läkemedel som förskrivs mest kan delas upp enligt följande: serotoninåterupptagshämmare (SSRI) såsom paroxetin och citalopram; selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) såsom venlafaxin; atypiska antidepressiva såsom mirtazapin samt tricykliska antidepressiva (TCA).

Några av TCA-preparaten, samt SNRI-preparatet venlafaxin, hämmar återupptaget av både serotonin och noradrenalin i hjärnan. SSRI-preparaten hämmar däremot framförallt återupptaget av serotonin.

Den godkända indikationen för Cymbalta är behandling av egentlig depression. Cymbalta innehåller den verksamma substansen duloxetin. Duloxetin hämmar återupptaget av både serotonin och noradrenalin i hjärnan utan att binda till andra receptorer i nämnvärd grad. Duloxetin liknar i det avseendet SNRI-preparatet venlafaxin och skiljer sig från SSRI-preparaten. Duloxetin är selektivare än de TCA-preparat som hämmar återupptaget av både noradrenalin och serotonin och har därför färre vanliga allvarligare biverkningar.

Av produktresumén framgår att det endast föreligger begränsade kliniska data när det gäller användning av Cymbalta till äldre patienter. Därför ska försiktighet iakttas vid behandling av dessa. Användning av Cymbalta till mycket gamla patienter, äldre än 75 år, rekommenderas inte förrän ytterligare effektdata finns.

I en nyligen sammanställd rapport från SBU om behandlingen av depressionssjukdomar konstateras att det inte finns säkerställda skillnader i effekt mellan olika antidepressiva medel vid behandling av lindrig och måttlig depression. I rapporten diskuteras dock mer ingående de möjliga skillnader mellan läkemedel som har observerats. Bland annat konstateras att ett antal sammanställningar tycks tyda på att TCA-preparaten har en något bättre effekt än SSRI-preparaten hos svårt deprimerade, inneliggande patienter. SBU har också angett att ”Effektmässiga fördelar [för SNRI-preparatet venlafaxin] förefaller finnas jämfört med mer

selektivt verkande medel men har i flera enskilda studier framkommit först vid högre doser med en ökande biverkningspotential som följd”.

Företaget har gjort en sammanställning av de studier som ligger till grund för godkännandet. Sammanställningen tyder på att duloxetin hos patienter med måttlig till svår depression ger upphov till en högre andel symtomfria patienter än det SSRI-preparat (paroxetin) som användes som direkt jämförelse. De doser av duloxetin som används i sammanställningen är högre (80 – 120 mg/dag) och frekventare (2 ggr/dag) än den rekommenderade dosen. Enligt produktresumén har dock ingen skillnad i antidepressiv effekt mellan olika doser duloxetin över 60 mg observerats. Den dos paroxetin som används i de inkluderade studierna är den lägsta rekommenderade dosen och paroxetin kan i klinisk praxis ges i högre dos vid uteblivet behandlingssvar. Paroxetin har dock inte tidigare dokumenterats ge tydligt högre effekt vid doshöjningar över 20 mg, och dosvalet har därför accepterats av den godkännande myndigheten vid en jämförelse gentemot duloxetin.

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk modell som analyserar Cymbaltas kostnadseffektivitet i förhållande till mirtazapin, venlafaxin och ett antal SSRI-preparat. Data över andelen patienter som uppnår symtomfrihet, andelen som förbättras och andelen som avbryter behandling har företaget hämtat från ovan nämnda sammanställning.

Av de produkter som jämförs i företagens modell uppvisar enbart citalopram en lägre total kostnad än Cymbalta i både primär- och sekundärvård. Behandling med Cymbalta medför enligt modellen fler kvalitetsjusterade levnadsår än behandling med citalopram. Kostnaden för ett vunnet kvalitetsjusterat levnadsår beräknar företaget till högst 80 000 kronor. Detta gäller även när priser för generiska preparat och högre doser av Cymbalta används i modellen.

I ansökan presenteras också en analys där den kliniska effekten av duloxetin indirekt jämförs med den för venlafaxin. Duloxetins antidepressiva effekt framstår i den analysen som liknande den för venlafaxin.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande till Läkemedelsförmånsnämnden förordat att Cymbalta inte ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört: Landstingens läkemedelsförmånsgrupp finner att företagens ansökan brister på ett flertal punkter. Företaget hävdar bl.a. att SNRI är mer kostnadseffektivt än SSRI både i öppenvården och i slutenvården. Det finns inget stöd för ett sådant påstående, SBU-rapporten som företaget bl.a. hänvisat till refererar endast en internationell hälsoekonomisk modellanalys. Vidare finns endast säkerhetsdata för långtidsbehandling över 12 månader för 600 patienter och vad gäller den hälsoekonomiska analysen så baseras den på 60 mg medan klinisk praxis är 80 mg.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggningar både med Landstingens läkemedelsförmånsgrupp och med företaget.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris 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.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Nämnden konstaterar att utredningen i ärendet vilar på det underlag som legat till grund för godkännandet av läkemedlet. Något annat underlag finns i regel inte att tillgå då ett nytt läkemedel introduceras. Nämnden grundar normalt sin bedömning på ett sådant underlag.

En sammanställning av direkt jämförande studier tyder på att duloxetin är effektivare än SSRI-preparatet paroxetin med avseende på bl.a. uppnådd andel symtomfria patienter. Vid måttlig och svår depression är skillnaden enligt sammanställningen signifikant. En hälsoekonomisk modell baserad på resultaten från sammanställningen ger stöd för att användningen av duloxetin är kostnadseffektiv. Detta torde framförallt gälla vid behandling av svårare depression.

Det läkemedel som mest liknar duloxetin är venlafaxin. Venlafaxin ingår i läkemedelsförmånerna till ett högre pris än vad företaget begär för Cymbalta.

Sammantaget anser Läkemedelsförmånsnämnden därför att kraven i 15 § i lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda och att Cymbalta ska ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset. Ansökan ska därför bifallas.

Cymbalta skiljer sig för närvarande från alla övriga jämförda antidepressiva läkemedel genom att det i produktresumén avråds från användning av läkemedlet hos patienter äldre än 75 år. Av detta skäl anser Läkemedelsförmånsnämnden att företaget ska åläggas att vid samtliga marknadsföringsåtgärder tydligt informera om att behandling med Cymbalta inte rekommenderas för patienter över 75 år.

Läkemedelsförmånsnämnden har inte tagit ställning till användandet av antidepressiva läkemedel av typen SNRI som grupp. När denna grupp läkemedel blir aktuell i genomgången av läkemedelssortimentet ges tillfälle att återkomma till den frågan.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, fil. Dr. Ulf Persson, professor Olof Edhag, docent Lars Lindholm, överläkare Rurik Löfmark, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist (skiljaktig), överläkare Mikael Hoffmann (skiljaktig), f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson (skiljaktig), f.d. förbundsordförande Christina Wahrolin. Föredragande har varit Anders Wessling. Skiljaktig mening se nedan.

Axel Edling

Anders Wessling

Dahlqvist, Hoffman och Andersson var skiljaktiga och anförde:

För att ett högre pris för ett läkemedel ska kunna accepteras krävs att läkemedlet är kostnadseffektivt jämfört med alternativen. Det innebär att den ökade kostnaden ska balanseras av en bättre effekt, antingen generellt eller hos avgränsade patientgrupper.. Företaget har ansökt om förmån till ett betydligt högre pris än gängse standardbehandling för **alla** patientgrupper som omfattas av den registrerade indikationen. Företagets argument för detta baseras på en subgruppsanalys i en metaanalys där patienter med måttlig till svår depressionssjukdom hade statistiskt signifikant bättre effekt vid behandling med Cymbalta jämfört med SSRI-läkemedel.

Företagets analys är inte i överensstämmelse med EMEA:s (Europeiska läkemedelsmyndighetens) bedömning från innevarande år av det vetenskapliga underlaget där EMEA konkluderar att "...on the basis of the pooled analysis the size of the effect seems to be about the same magnitude as that for paroxetine 20 mg." Företaget vidgår själv att ingen ny vetenskaplig grundläggande information tillkommit sedan EMEA:s värdering.

Den från företaget framlagda hälsoekonomiska modellen utgår från följande felaktiga förutsättningar:

1. Antagandet att en statistiskt *icke* säkerställd skillnad i effekt hos hela patientgruppen är en reell skillnad till Cymbaltas fördel.
2. Överskattning av Cymbaltas effekt jämfört med relevanta alternativ inom gruppen SSRI-läkemedel
 - Cymbalta jämfördes med paroxetin och fluoxetin, inte utifrån svensk behandlingstradition de mer relevanta alternativen citalopram och sertralin. I en aktuell SBU-rapport anges att "...att paroxetin och fluvoxamin är kopplade till mer biverkningar än de övriga medlen". Detta gör att nyttan av Cymbalta jämfört med alternativen överskattas.
 - I de jämförande studierna användes en högre dos Cymbalta (80-120 mg per dygn) istället för 60 mg som är registrerad dos. Detta gör att effekten av Cymbalta jämfört med alternativen överskattas.

Cymbalta är inte jämfört i kliniska prövningar med substansen venlafaxin som antages ha en bättre effekt än SSRI i vissa situationer. Företagets jämförelse med kostnaden för venlafaxin är inte relevant då inte Cymbalta har visats ha likvärdig effekt med venlafaxin.

Vi kan därför inte finna att företaget tillfredställande dokumenterat att Cymbalta är mer effektivt än SSRI för de vida patientgrupper som omfattas av indikationen och för vilka företaget söker förmån för. Detta innebär att Cymbalta till det begärda priset inte är kostnadseffektivt och därför ej ska omfattas av läkemedelsförmån.



Läkemedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (2)

Datum
2005-08-29

Vår beteckning
801/2005

SÖKANDE

ELI LILLY SWEDEN AB
Box 300 37
104 25 Stockholm

Företrädare: Karl-Johan Myrén

SAKEN

Ansökan om upphävande av marknadsföringsvillkor

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden upphäver det villkor om marknadsföring som fastställdes i beslutet den 6 april 2005 om Cymbalta (dnr. 1583/2004).

ANSÖKAN

Eli Lilly Sweden AB ansöker om att det villkor upphävs, i vilket företaget ålades att vid samtliga marknadsföringsåtgärder tydligt informera om att behandling med Cymbalta inte rekommenderas för behandling av patienter som är över 75 år.

UTREDNING I ÄRENDET

LFN beslutade den 6 april 2005 om subvention och pris för Cymbalta. Subventionsbeslutet innehöll ett villkor om att företaget vid samtliga marknadsföringsåtgärder tydligt skulle informera om att behandling med Cymbalta inte rekommenderas för behandling av patienter som är över 75 år. Villkoret grundade sig på att det i produktresumén för Cymbalta framgick att användningen av Cymbalta inte rekommenderades till denna patientgrupp.

Den 4 juli 2005 ändrades genom beslut av EU-kommissionen produktresumén för Cymbalta. Genom denna ändring har bl.a. informationen om att Cymbalta inte rekommenderas till patienter över 75 år bortfallit.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Marknadsföringsvillkoret i subventionsbeslutet om Cymbalta grundades på den lydelse produktresumén hade vid tidpunkten för beslutet. Med den lydelse som produktresumén nu fått saknas det numera grund för villkoret. Villkoret ska därför upphävas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, professor Olof Edhag, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, överläkare Gunilla Melltorp, docent Ellen Vinge, f.d. förbundsordförande Christina Wahrolin. Föredragande har varit Love Linnér. I handläggningen har även chefsjurist Anna-Märta Stenberg deltagit.

Axel Edling

Love Linnér