



Läkemedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (6)

Datum
2007-11-07

Vår beteckning
1178/2007

SÖKANDE

GLAXOSMITHKLINE AB
Box 516
169 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden avslår ansökan om att läkemedlet Voxra 150 mg/300 mg tablett med modifierad frisättning ska ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

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

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	150 mg	30 tabletter	084168	245,20
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	150 mg	90 tabletter	084351	735,84
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	300 mg	30 tabletter	084360	480,96
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	300 mg	90 tabletter	084369	1 442,88

UTREDNING I ÄRENDET

Voxra, med bupropion som verksamt beståndsdel, är ett läkemedel för behandling av depression. Läkemedlet har funnits på den amerikanska marknaden sedan 1989.

Dokumentationen från prekliniska och kliniska studier med bupropion i dess olika tablettformuleringar är mycket omfattande hos vuxna patienter med egentlig depression, liksom från klinisk användning, framför allt i USA.

I sitt underlag till ansökan redovisar företaget resultat från nio jämförande studier med SSRI-läkemedel (fluoxetin, sertralin, paroxetin och escitalopram). Två av studierna hade anti-depressiv effekt som primär effektvariabel, medan sju studier hade sexuell funktion eller funktionsstörning. Ingen av studierna visade på en signifikant skillnad i antidepressiv effekt, medan resultaten avseende sexuell funktion/funktionsstörning var signifikant bättre för bupropion.

Företaget refererar även en meta-analys (Thase et al, 2005) som bygger på resultaten från sju av studierna (de två studierna mot escitalopram ingår inte). Andelen tillfrisknade patienter (patienter i remission) som Thase redovisar är 36 procent för placebo och 47 procent för bupropion och likaledes 47 procent för SSRI-preparaten sammantaget.

Baserat på de jämförande studierna konstaterar företaget att bupropion har en fördel i förhållande till SSRI-preparaten då patienter som uppnått remission i mindre utsträckning har kvarstående symtom i form av trötthet och hypersomni (ökat sömnbehov/sömnighet). Man noterar däremot ingen skillnad i effekt på ångest, som är ett vanligt förekommande symtom hos patienter med depression.

Företaget slutsats är att bupropion har en antidepressiv effekt som är likvärdig den för SSRI-preparaten. Man ser dock kliniska hållpunkter för en annorlunda effekt- och biverkningsprofil.

Företaget redovisar tre studier där bupropion jämförts med venlafaxin. Två av dessa var studier där bupropion jämfördes mot placebo men med venlafaxin som aktiv kontroll och med antidepressiv effekt som primär effektvariabel. I den tredje studien jämfördes bupropion med venlafaxin och med sexuell funktion/funktionsstörning som primär effektvariabel. Företaget har genomfört en meta-analys baserat på de tre studierna och denna visade att bupropion hade en signifikant lägre andel tillfrisknade patienter än venlafaxin.

Företaget framhåller särskilt att bupropion har en verkningsmekanism som i viss mån skiljer sig från den hos andra läkemedel mot depression. Med hänvisning till en översiktsartikel (Nutt et al, 2006) vill företaget framhålla att symtombilden för patienter med depression kan se olika ut och att det finns ett samband mellan signalsubstanserna i hjärnan och symtombild. Företaget hävdar att patienter med en symtombild dominerad av oförmåga att glädja sig, med brist på energi, intresse och motivation, behöver en behandling som mer påverkar dopamin och noradrenalin. Patienter med en symtombild dominerad av ångest, rädsla, irritabilitet och skuldkänslor behöver en behandling som påverkar noradrenalin och serotonin. Bupropion, som påverkar noradrenalin och dopamin, skulle därmed vara särskilt lämpligt för patienter av den förstnämnda typen.

Företaget har emellertid inte visat hur man i klinisk praxis skulle kunna utnyttja skillnaden i verkningsmekanism, det vill säga med vilken precision man i ett patientmaterial kan skilja ut de patienter för vilka man kan göra behandlingsvinster och uppnå en kostnadseffektivitet för läkemedlet.

Företaget har inte redovisat något hälsoekonomiskt underlag som ger en tillfredställande grund för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med Voxra.

Företaget hävdar att Voxra är ett kostnadseffektivt alternativ för patienter som i ett första behandlingssteg behandlats med SSRI-läkemedlet cipramil men inte svarat på behandlingen. Man hänvisar till den så kallade STAR*D-studien där bupropion utgjorde ett av läkemedelsalternativen i ett andra behandlingssteg. Visserligen fann man där att en femtedel av de patienter som behandlades med bupropion nådde behandlingsmålet tillfrisknande, men andelen var lika stor för de som behandlades med SSRI-läkemedlet sertralin.

LFN har inhämtat ett yttrande från överläkaren Sten Thelander. Thelander har sammanfattningsvis anfört att det saknas stöd i publicerade studier för att bupropion har en effektfördel i förhållande till redan tillgängliga antidepressiva medel. Eftersom depressionssyndromet är så heterogent kan det mycket väl finnas en subgrupp som skulle ha specifik effekt av bupropion, men detta har inte påvisats i någon studie.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Voxra ska ingå i läkemedelsförmånerna. Gruppen har anfört:

Läkemedelsförmånsgruppen ser ett värde av ett flertal läkemedel med olika profil vid depressionsbehandling. Voxra kan inte ses som en ersättning till SSRI, som är otvivelaktigt förstahandsläkemedel, utan som ett komplement när dessa inte fungerar.

Gruppen ser ett värde i att läkemedel ur olika grupper för behandling av egentlig depression finns tillgängliga inom läkemedelsförmånen, då det individuella svaret på behandlingen kan variera stort.

Eftersom Voxra innehåller samma substans som Zyban, medel för rökavvänjning, är det synnerligen viktigt att företaget tydligt informerar förskrivare om risken för överdosering vid samtidig förskrivning. Även i bipacksedel och på läkemedelsförpackningarna bör tydlig varningstext finnas.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från överläggning med nämnden.

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.

Depression orsakar stora kostnader såväl direkta (sjukvård, läkemedel) som indirekta (produktionsförluster m.m.). Härutöver medför sjukdomen stora livskvalitetsförluster för både den som är drabbad av sjukdomen och för närstående.

Utredningen visar att Voxra med avseende på antidepressiv effekt är likvärdig med SSRI-läkemedlen, som är förstahandsmedel i behandlingen av depression och som svarar för merparten av försäljningen av antidepressiva läkemedel. Voxra har en något annorlunda biverkningsprofil i jämförelse med SSRI-läkemedlen. Behandlingskostnaden för Voxra är dock väsentligt högre än för generiska SSRI-läkemedel, vilket talar för att läkemedlet inte är kostnadseffektivt om det får en generell användning i behandlingen av patienter med depression.

Däremot skulle Voxra genom sin särskiljande verkningsmekanism och biverkningsprofil kunna vara ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för en grupp patienter som inte når ett tillfredsställande behandlingsresultat med annan behandling. Företaget har dock inte visat hur denna grupp skulle kunna skiljas ut från övriga patienter. Därför är det inte möjligt att på grundval av den utredning som föreligger begränsa en subvention av Voxra till patientgrupper för vilka läkemedlet skulle kunna vara kostnadseffektivt. En alltför omfattande användning av Voxra bland patienter som skulle kunna behandlas med billigare SSRI-läkemedel leder till kostnader som omintetgör de hälsoekonomiska vinster Voxra skulle kunnat ge.

På grund av det anförda finner Läkemedelsförmånsnämnden att förutsättningarna i 15 § lagen etc. inte är uppfyllda för att Voxra ska få ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska 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 (skiljaktig), docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark (skiljaktig), specialist i allmänmedicin Malin André, professor Rune Dahlqvist (skiljaktig), specialist i allmänmedicin Bengt Silfverhielm, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl (skiljaktig). Föredragande har varit Anders Wessling. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Joakim Ramsberg och chefsjuristen Anna Märta Stenberg.

Axel Edling

Anders Wessling

SKILJAKTIG MENING

Edhag, Löfmark, Dahlqvist och Bergdahl var skiljaktiga. Med instämmande av Edhag, Löfmark och Bergdahl anförde Dahlqvist följande som skäl för sitt ställningstagande.

Bupropion (Voxra) är en välkänd substans, och har i snart 20 år använts som antidepressivum i USA. Dess farmakologiska karaktär och dess biverkningar är väl kända. Voxra har en något annorlunda verkansprofil än andra antidepressiva läkemedel. Detta medför en delvis annan profil av biverkningar än alternativa medel. För ett mycket vanligt tillstånd som depression som ska behandlas i många månader är det viktigt ha ett sortiment av olika medel som möjliggör alternativ för patienter som får besvärande biverkningar. Bupropion tycks som antidepressivt medel vara lika verksamt som de f.n. mest använda och har en nisch i sin annorlunda biverkningsprofil. Företaget har däremot inte framfört någon dokumentation att Voxra fungerar bättre än nuvarande standardbehandling när andra medel inte ger tillräcklig antidepressiv effekt. Indikationen är inte heller som andrahandsmedel utan egentlig depression utan inskränkningar.

Nischen, med avseende på biverkningsprofil har företaget inte skattat något värde på i sin ansökan till LFN. Detta är en påtaglig brist men vår bedömning är att ett stort företag som GSK har både kompetens och kapacitet att snabbt göra en sådan skattning, på befintlig klinisk dokumentation, och att Voxra därmed skulle kunna ingå i den terapigenomgång av depressionsbehandling som nu pågår hos LFN, om än i en sen timma. För att få till denna hälsoekonomiska värdering från företaget och denna bedömning hos LFN gemensamt med övriga antidepressiva medel är det angeläget att Voxra subventioneras även om underlaget för godkännande i dag är magert.

Sålunda, för att nå sortimentsbredd med avseende på verkningsmekanism, olikheter i biverkningsprofil bland antidepressiva, och för att få fram en hälsoekonomisk värdering av ev. tillkommande värde av denna annorlunda biverkningsprofil och för att LFN ska kunna ha med Voxra i sin terapigenomgång av antidepressiva mediciner vill vi med detta särskilda yttrande avvika från beslutet att inte godkänna Voxra för subvention.