

SÖKANDE

 GLAXOSMITHKLINE AB
Box 516
169 29 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 26 juni 2008 till i tabellen angivna priser.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	150 mg	Plastburk, 30 tabletter	084168	245,28	296,50
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	150 mg	Plastburk, 90 (3x30) tabletter	084351	735,84	797,50
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	300 mg	Plastburk, 30 tabletter	084360	480,96	537,50
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	300 mg	Plastburk, 90 (3 x 30) tabletter	084369	1442,88	1518,50

Begränsningar

Voxra ingår i läkemedelsförmånerna endast som ett andrahandsmedel för patienter som på grund av biverkningar inte tolererat och därmed inte nått behandlingsmålet med SSRI eller annat läkemedel mot depression.

Villkor

Företaget ska i all marknadsföring och annan information tydligt informera om begränsningen av subventionen.

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	Plastburk, 30 tabletter	084168	245,28
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	150 mg	Plastburk, 90 (3x30) tabletter	084351	735,84
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	300 mg	Plastburk, 30 tabletter	084360	480,96
Voxra	Tablett med modifierad frisättning	300 mg	Plastburk, 90 (3 x 30) tabletter	084369	1 442,88

UTREDNING I ÄRENDET

Sjukdomen och dess behandling

Voxra, med bupropion som verksamt beståndsdel, är ett läkemedel mot depression. Depressionssjukdomar är bland de vanligaste orsakerna till ohälsa, produktivitetsbortfall och arbetsförmåga i hela världen. Sverige är inget undantag och depression orsakar här stora kostnader såväl direkta (sjukvård, läkemedel) som indirekta (produktionsförluster, förtida död). Utöver detta medför sjukdomen stora livskvalitetsförluster för både den som är drabbad av sjukdomen och för närstående till denne.

Allt genomsyrande, långdragna perioder med nedstämdhet, känslor av meningslöshet och hopplöshet är det som kännetecknar depressionssjukdomen. För det som kommit att kallas egentlig depression krävs också att detta orsakar svårigheter i arbetslivet och privatlivet.

Läkemedel mot depression påverkar omsättningen av signalsubstanser i centrala nervsystemet. Hur ett läkemedel påverkar de olika signalsubstanserna förefaller att ha mindre betydelse för antalet tillfrisknade i en grupp av patienter. Däremot kan det ha betydelse för vilka bieffekter läkemedlet ger upphov till. För enskilda patienter kan ett läkemedels biverkningsprofil påverka förutsättningarna att genomföra behandlingen eftersom toleransen för olika biverkningar varierar mellan patienter.

Citalopram är det i Sverige vanligast använda läkemedlet mot depression och det framstår också som ett förstahandsmedel om man ser till Läkemedelsverkets och läkemedelskommittéernas rekommendationer. De därefter vanligen använda läkemedlen är sertralin, mirtazapin och venlafaxin.

Bupropion – klinisk effekt

Bupropion är ett läkemedel som funnits på den amerikanska marknaden sedan 1989. Dokumentationen från prekliniska och kliniska studier med bupropion är omfattande, likaså av klinisk användning, framför allt i USA.

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

Man refererar även en meta-analys (Thase 2005) som bygger på resultaten från sju av studierna (de två studierna mot escitalopram ingår inte). Andelen tillfrisknade patienter (patienter i remission) var 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 tillfrisknat 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 slutsatser 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 med 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.

Huvudvärk, muntorrhet och illamående är de vanligast rapporterade biverkningarna för såväl bupropion som SSRI-preparaten och venlafaxin. Andelen patienter som drabbas av sexuella funktionsstörningar är lägre för bupropion. Användningen av bupropion tycks heller inte vara förenad med risk för viktökning. Däremot finns det en dosberoende risk för krampanfall med bupropion, som av den anledningen är kontraindicerat hos ”patienter med epilepsi eller med tidigare (även enstaka) krampanfall i anamnesen”. Vidare ska bupropion av den anledningen ”användas med försiktighet hos patienter med en eller flera riskfaktorer som predisponerar för en sänkt kramptröskel.”

Behov av behandlingsalternativ

I den genomgång av gruppen läkemedel vid depression som håller på att avslutas har Läkemedelsförmånsnämnden funnit att det finns ett stort behov av läkemedelsalternativ i behandlingen av depression. Som bland annat framgår av den studie som National Institute of Mental Health genomfört i USA (Star*D studien, Am J Psychiatry 2006; 163:1905-1917) och av den litteraturgenomgång som gjorts av Ruhé och medarbetare (J Clin Psychiatry 2006;76:1836-1855) kan man för patienter som inte svarat på en inledande behandling ibland nå ett önskat behandlingsresultat genom ett byte av läkemedel. Man kan nå resultat genom byte både till ett läkemedel med likartad verkningsmekanism och till ett med en annan

verkningsmekanism. Med dagens kunskapsläge går det dock inte att säga till vilket läkemedel man ska byta. Bupropion var ett av läkemedelsalternativen för de patienter i Star*D studien för vilka man i den inledande behandlingen med citalopram inte nådde ett tillfredsställande behandlingsvar. För 21 procent av patienterna innebar bytet till bupropion att man nådde behandlingsmålet (remission fastställd med HAMD-skala). För patienter som bytte till venlafaxin var andelen 25 procent.

I genomgången konstateras att förutsättningarna för att nå avsett behandlingsresultat bland annat är beroende av hur väl patienten tolererar behandlingen och att valet av läkemedel bör ske med hänsyn till detta. Eftersom bupropion har en lägre frekvens av sexuella funktionsstörningar och lägre risk för viktuppgång kan det vara ett alternativ för de patienter som har svårt att tolerera just dessa biverkningar.

I vilken mån bupropion skulle kunna utgöra ett alternativ för patienter med energilöshet, trötthet och oförmåga eller nedsatt förmåga att känna glädje framstår däremot som oklart.

Hälsoekonomisk värdering

Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys där bupropion (Voxra) jämförs med venlafaxin och sertralin för behandling av depression när första linjens behandling (idet här fallet citalopram) misslyckats. Modellen är baserad på resultat från den amerikanska STAR*D studien vad gäller klinisk effekt medan kostnader och nyttovikter är hämtade från en svensk studie av Sobocki et al. Tidshorisonten i modellen är 9 månader.

Behandlingseffekter för bupropion (Voxra), venlafaxin, sertralin efter tre månader kommer från STAR*D och redovisas i tabell nedan.

Behandlingseffekter har uttryckts som kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) med hjälp av data från Sobocki et al där livskvalitetsvikten vid remission (tillfrisknande) och ej remission uppmätts till 0,81 respektive 0,57.

Läkemedel	Effekt	kostnad per månad
Sertralin	17,6%	48
Bupropion	21,3%	345
Venlafaxin	24,8%	626

Även kostnader i modellen kommer från Sobocki et al och patienter kategoriseras efter om de nått remission eller inte. För patienter som nått remission har kostnaderna uppmätts till 6 209 kr per månad och för patienter som inte nått remission till 10 283 kronor. Till dessa kostnader adderas läkemedelskostnader för den antidepressiva behandlingen.

Venlafaxin är den behandling som ger flest antal QALYs men det är också den behandling som är förknippad med störst kostnader. Kostnadseffekt-kvoten för venlafaxin jämfört med bupropion är drygt 278 000 kronor enligt företagets beräkning.

Den hälsoekonomiska analys som LFN gjort baseras på kliniska effekter från STAR*D studien och kostnader från Sobocki et al. Den ger liknande resultat men en lägre kostnad per

QALY för venlafaxin jämfört med bupropion. Analysen har ett längre perspektiv, 13 månader i stället för 9 samt använder sig av sannolikheter för återfall efter en lyckad behandling. Dessutom kan patienterna behandlas även med tredje och fjärde stegens behandling från STAR*D. Resultaten från en sådan analys redovisas i tabell nedan och visar att venlafaxin kostar drygt 51 000 kronor per QALY jämfört med bupropion.

Behandling	Kostnad	Inkre. Kostnad	Effekt	Inkr eff	Inkr C/E (ICER)
Sertraline	126,4K		0,6734		
Bupropion	126,5K	0,1K	0,6787	0,0053	26 410,81
Venlafaxine	126,8K	0,3K	0,6838	0,0051	51 309,20

Företaget har även gjort en analys baserad på antagandet att bupropions biverkningsprofil ger möjlighet att behandla vissa patienter som annars står utan fungerande behandling. Det antas i analysen att större delen av denna förskrivning är ”felaktig” i betydelsen att patienterna skulle ha klarat sig lika bra med en SSRI (i 50 % av fallen) eller mirtazapin (i 25 % av fallen). Även om alltså tre av fyra patienter skulle ha kunnat behandlas med ett annat, billigare, alternativ blir det enligt analysen kostnadseffektivt för samhället att ha tillgång till bupropion. I analysen diskuteras dock inte det omvända problemet, att behandlingsresultatet för vissa patienter skulle kunna vara sämre med Voxra än vad det annars skulle ha blivit.

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp

Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har i ett yttrande förordat att Voxra ska ingå i läkemedelsförmåner. Gruppen har bland annat anfört:

Gruppen 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.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

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

Voxra(bupropion) har visserligen en verkningsmekanism som skiljer det från övriga antidepressiva, men effektmässigt framstår det som likvärdigt många andra antidepressiva, såsom SSRI-läkemedel. Kostnaden, 9 alternativt 16 kronor per dag, är dock väsentligt högre än kostnaden för generiska SSRI-läkemedel. Voxra är därför inte ett kostnadseffektivt

2292/2007

läkemedel om det används som ett förstahandsalternativ i behandlingen av depression. Det har dock i likhet med andra antidepressiva vissa särskiljande egenskaper som man kan dra nytta av i behandlingen.

Det framstår vidare som osannolikt att Voxra skulle vara kostnadseffektivt som generell andrahandsmedel jämfört med venlafaxin. I den pågående genomgången av gruppen läkemedel mot depression har Läkemedelsförmånsnämnden kunnat konstatera att förutsättningarna för att nå avsett behandlingsresultat är beroende av bland annat hur väl patienten tolererar behandlingen. Valet av läkemedel bör ske med hänsyn till detta. Nämnden bedömer att behandling med Voxra är kostnadseffektivt för patienter som har nytta Voxras biverkningsprofil för att få en fungerande behandling.

Under förutsättningen att användningen av Voxra begränsas till patienter som på grund av biverkningar inte tolererat och därför inte förmått genomföra behandling med andra antidepressiva finner Läkemedelsförmånsnämnden att läkemedlet uppfyller förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få ingå i läkemedelsförmånerna till det begärda priset.

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, docent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, specialist i allmänmedicin Bengt Silfverhielm, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, förbundsordförande Christina Bergdahl. Föredragande har varit Anna Märta Stenberg. I handläggningen har även deltagit apotekare Anders Wessling och hälsoekonomen Joakim Ramsberg.

Axel Edling

Anna Märta Stenberg