

**FÖRETAG**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 721  
169 27 Solna

**SAKEN**

Initiativärende

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att läkemedlet Cymbalta från och med den 1 juli 2010 ska ingå i läkemedelsförmånerna med nedanstående begränsningar och villkor.

***Begränsningar***

Cymbalta ingår i förmånerna för patienter med depression eller generaliserat ångestsyndrom som inte nått behandlingsmålet med minst två andra antidepressiva läkemedel, varav det ena bör vara generiskt venlafaxin om inte särskilda skäl talar mot det.

***Villkor***

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

Företaget ska senast den 1 augusti 2011 visa hur begränsningen följs. Företaget ska vidare medverka till att TLV får del av de uppgifter som behövs för att följa upp att begränsningen följs.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket kan enligt 10 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. på eget initiativ besluta om att ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska göra det. Förutsättningen för detta är att kriterierna för subvention inte är uppfyllda.

Enligt 15 § i denna lag ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris 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.

Av 15 § framgår att läkemedlet ska vara kostnadseffektivt, vilket innebär att nyttan av läkemedlet vägs mot kostnaden. Kostnadseffektivitetsprincipen ska vägas ihop med behovs- och solidaritetsprincipen, som innebär att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. Vidare gäller människovärdesprincipen, som innebär att vården ska respektera alla människors lika värde.

TLV har beslutat att på nytt pröva frågan om läkemedlet Cymbalta ska kvarstå i läkemedelsförmånerna.

TLV gör följande bedömning.

Cymbalta innehåller den verksamma substansen duloxetin och är godkänt för behandling av depression, generaliserat ångestsyndrom samt smärtsam diabetesneuropati. Den största användningen av Cymbalta sker vid depression.

Angående subventionen av Cymbalta vid *depression* och *generaliserat ångestsyndrom*.

TLV anser att det mest relevanta jämförelsealternativet till Cymbalta i de flesta fall är generiskt venlafaxin. Vid behandling av patienter med depression eller generaliserat ångestsyndrom finns inga avgörande skillnader mellan dessa läkemedel vad avser effekter och biverkningar, men Cymbalta kostar avsevärt mycket mer.

Företaget har inte visat att Cymbalta generellt är ett kostnadseffektivt alternativ till generiskt venlafaxin vid behandling av depression eller generaliserat ångestsyndrom.

Det är inte heller visat att Cymbalta är kostnadseffektivt som första- eller andrahandsanvändning hos en specifik undergrupp patienter som har diagnosen depression eller generaliserat ångestsyndrom.

Behovet av produktbredd av läkemedel för behandling av depression är stort i jämförelse med många andra sjukdomsområden. Det är värdefullt med flera olika läkemedelsalternativ inom varje klass. Cymbalta och venlafaxin har en liknande verkningsmekanism men innehåller inte samma aktiva substans. TLV bedömer att en användning av Cymbalta för patienter som inte svarat på andra alternativ sannolikt är kostnadseffektiv, särskilt med tanke på att dessa patienter utgör en subgrupp med stora behov och att risken för återinsjuknande där är tydligt högre än för hela gruppen. Det finns därför skäl att subventionera läkemedlet för dessa patienter. Dessa skäl förstärks av de omställningskostnader som är förknippade med att byta läkemedel för det patienter som i dagsläget är välinställda på aktiv behandling med Cymbalta och som skulle uppkomma om läkemedlet uteslöts helt ur läkemedelsförmånerna.

Sammantaget anser TLV att subventionen av Cymbalta därför ska begränsas till användning för patienter med depression eller generellt ångestsyndrom som inte nått behandlingsmålet med minst två andra antidepressiva läkemedel, varav det ena bör vara generiskt venlafaxin om inte särskilda skäl talar mot det.

Följsamhet till begränsningen ska utvärderas. Utvärderingen bör ske dels genom regelbundna uppföljningar av oidentifierande förskrivningsdata på nationell nivå samt genom en djupare analys där bland annat information om diagnos och förskrivningsorsak inkluderas.

Angående subventionen av Cymbalta vid *smärtsam diabetesneuropati*.

TLV bedömer ovan att Cymbalta enbart är kostnadseffektivt vid behandling av patienter med depression som inte svarat på minst två andra antidepressiva läkemedel. Detta är en strikt begränsning av subventionen. För att begränsningen ska bli tydlig och kunna följas av förskrivare behöver patientgruppen vara väl definierad.

Till skillnad från andra antidepressiva läkemedel som kan användas i tredje hand är Cymbalta emellertid sedan tidigare även förknippat med en annan användning – den för patienter med depression och smärtsamma kroppsliga symtom. Direkt jämförande studier visar inte att Cymbalta har en bättre medicinsk effekt än andra tillgängliga antidepressiva läkemedel vid behandling av denna patientgrupp. Läkemedlet är därför inte heller för dessa ett kostnadseffektivt första eller andrahandsalternativ. Användning av Cymbalta vid behandling av depression med samtida smärtsamma kroppsliga symtom förstärks av läkemedlets godkända indikation för smärtsam diabetesneuropati.

TLV bedömer att användningen av Cymbalta vid depression med samtida smärtsamma kroppsliga symtom, samt vid smärtsam diabetesneuropati minskar sannolikheten för att en begränsning av subventionen till tredjehandsanvändning vid depression och generaliserad ångest följs. Därutöver minskar den blandade förskrivningen möjligheterna att följa upp ett beslut om begränsad subvention.

För att uppnå en kostnadseffektiv och ändamålsenlig användning av Cymbalta inom läkemedelsförmånerna gör TLV bedömningen att Cymbalta inte längre ska subventioneras vid smärtsam diabetesneuropati.

TLV konstaterar i detta sammanhang att läkemedlet Ariclaim (duloxetin), som sedan den 27 mars 2010 ingår i läkemedelsförmånerna, är ett identiskt alternativ till Cymbalta vid behandling av smärtsam diabetesneuropati. Läkemedlet innehåller samma aktiva substans som Cymbalta och marknadsförs av samma företag. Ariclaim är inte godkänt för användning vid depression eller generaliserat ångestsyndrom. Det finns således ett annat subventionerat alternativ för de patienter som behöver duloxetin mot smärtsam diabetesneuropati.

Sammanfattningsvis finner TLV att Cymbalta enbart uppfyller kriterierna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. vid en subvention som för depression och generaliserad ångest är begränsad enligt ovan.

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om den begränsade subventionen.

TLV avser att följa upp att den begränsade subventionen följs. Företaget ska senast den 1 augusti 2011 visa hur begränsningen följs. Företaget ska vidare medverka till att TLV får del av de uppgifter som behövs för att följa upp att begränsningen följs.

Beslutet ska gälla från och med den 1 juli 2010.

## **BAKGRUND**

Ett av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) uppdrag är att ompröva tidigare fattade beslut om subventionering av läkemedel. TLV har möjlighet att på eget initiativ besluta om att läkemedel som sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska göra det eller besluta om att ett läkemedel endast skall ingå i förmånerna för ett visst användningsområde.

I enlighet med uppdraget har TLV utifrån en uppdelning av läkemedelssortimentet i terapigrupper genomfört omprövningar i form av sju omfattande genomgångar av läkemedelssortimentet. Från och med 2010 görs också omprövningar av mer begränsade delar av läkemedelssortimentet.

TLV har därför gjort en prioritering av hela läkemedelssortimentet för att identifiera vilka omprövningar som bör initieras. Prioriteringen baserades på de situationer i tidigare genomförda genomgångar där en begränsad utredning ledde till tydliga effekter på kostnadseffektiviteten av användandet av ett eller flera läkemedel.

I samband med den ovan beskrivna prioriteringen fann vi att det finns anledning att ompröva subventionen av Cymbalta. Orsaken till detta är:

Cymbalta (duloxetin) inkluderades i läkemedelsförmånerna under 2005. Beslutet baserade sig framförallt på en hälsoekonomisk analys där effekten av duloxetin antogs vara bättre än effekten av paroxetin och likvärdig den för venlafaxin. Ett viktigt resonemang i myndighetens (då LFN) bedömning var att det läkemedel som mest liknar duloxetin är venlafaxin. Venlafaxin ingick då i läkemedelsförmånerna till ett högre pris än vad företaget begärde för Cymbalta.

I den genomgång av läkemedel mot depression som TLV avslutade i slutet av 2008, konstaterade TLV att Cymbalta bör ses som ett alternativ till venlafaxin och att det inte förefaller finnas några avgörande skillnader mellan preparaten vad gäller effekt och biverkningar. Behandling med Cymbalta var något billigare än behandling med venlafaxin, som då fortfarande var patentskyddat.

Sedan TLV gjorde genomgången av läkemedel mot depression har patentet för venlafaxin (Efexor depot) löpt ut och ett flertal generiska varianter tillhandahålls. Den månatliga behandlingskostnaden har för venlafaxin sjunkit från 627 kronor (150 mg) till cirka 60 kronor. Då kostnaderna för samhället för Cymbalta i dagsläget är stora är det därför rimligt att ompröva om användningen av Cymbalta fortfarande är kostnadseffektiv.

## UTREDNING I ÄRENDET

Depression kännetecknas av långdragna perioder med svår nedstämdhet, känslor av meningslöshet och hopplöshet. För att läkare ska ställa diagnosen ”egentlig depression”, krävs även att patienten har svårigheter i arbetslivet och privatlivet. Många patienter med depression lider även av ångest.

I TLVs genomgång av läkemedel mot depression fann vi underlag för livskvalitetsvikter på 0,30 för svår depression och 0,55–0,63 för måttlig depression. Risken för förtida död är tydligt högre hos patienter med depression jämfört med befolkningen i sin helhet<sup>1</sup>.

Vid en förskrivares beslut om vilket läkemedel som bör sättas in till en viss patient för att behandla depression inkluderas ett flertal variabler i resonemanget. Till exempel sannolikhet för att patienten svarar på behandling, risk för biverkningar under olika delar av behandlingen, bieffekter som kan vara positiva för patienten samt interaktioner med andra läkemedel. För att kunna behandla olika typer av patienter krävs flera olika antidepressiva läkemedel.

Inte minst för de patienter som inte svarar på den inledande behandlingen finns behov av läkemedelsalternativ. Patienter som inte svarat på behandling med ett antidepressivt läkemedel kan, som visats i STAR\*D-studien, få effekt av ett annat antidepressivt läkemedel.

---

<sup>1</sup> TLV 2009: Genomgången av läkemedel mot depression

Patienter i den studien som sattes in på behandling i tredje hand hade mellan 12 och 19 procents chans att tillfriskna. De av dessa som då svarade på behandling hade sedan cirka 65 procents risk för återinsjuknande vilket är tydligt högre än hela patientgruppen i studien.

TLV har tidigare därför gjort bedömningen att behovet av sortimentsbredd av antidepressiva läkemedel är stort i förhållande till andra terapiområden. Detta eftersom många patienter inte når behandlingsmålet med de läkemedel som används i första eller andra hand<sup>1</sup>.

Cymbalta innehåller den verksamma substansen duloxetin och är godkänt för behandling av depression, generaliserat ångestsyndrom samt smärtsam diabetesneuropati. Den största andelen av Cymbaltas användning sker vid depression. Endast en liten andel av Cymbaltas användning sker vid smärtsam diabetesneuropati.

Cymbalta (duloxetin) och venlafaxin är de två serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) som finns tillgängliga i Sverige för behandling av depression. Med SNRI menas att läkemedlen antas verka genom att hämma både serotonin- och noradrenalinåterupptaget hos patienter när dessa tar läkemedlen i normaldos. Därutöver är de mer selektiva än så kallade tricykliska antidepressiva läkemedel vilket gör att SNRI-preparaten har en annorlunda biverkningsprofil än dessa.

Vid läkemedelsbehandling av depression används vanligen selektiva serotoninåterupptagsblockerare (SSRI) i första hand. Anledningarna till det är flera och baseras på det resonemang vid nyinsättning som beskrivs ovan. Vid otillräckligt behandlingssvar kan byte till annat läkemedel ske eller kombinationsbehandling inledas. Både venlafaxin och Cymbalta är exempel på läkemedel som ibland sätts in som andrahandsalternativ om behandlingssvar uteblivit med SSRI.

På grund av patentutgång sjönk priset på venlafaxin kraftigt under 2009. Den hälsoekonomiska utredning som TLV har genomfört visar att Cymbalta i jämförelse med venlafaxin inte är ett kostnadseffektivt alternativ vid behandling av depression när de nya lägre priserna för venlafaxin används vid beräkningarna. Detta gäller både om de data som låg till grund för det ursprungliga subventionsbeslutet för produkten, eller data från den omfattande genomgången av läkemedelssortimentet, används.

Det företag som marknadsför Cymbalta har under utredningen framfört att de anser att behandling med Cymbalta är kostnadseffektivt jämfört med andra alternativ för vissa specifika patientgrupper. Dessa grupper anges av företaget vara äldre patienter, patienter med depression och smärtsamma kroppsliga symtom, patienter med risk för förhöjt blodtryck och patienter med smärtsam diabetesneuropati. Företaget har också fört fram att duloxetin och venlafaxin skiljer sig åt avseende effekter på noradrenalinåterupptagshämning vid normal dosering samt att de två läkemedlen inte är att betrakta som utbytbara på individnivå.

TLVs utredning visar att det vetenskapliga underlag som indikerar att venlafaxin eller Cymbalta utöver hämning av serotoninåterupptaget också hämmar noradrenalinåterupptaget i människa vid normal dosering är svagt.

I direkt jämförande studier mellan venlafaxin och Cymbalta framkommer inga tydliga skillnader i klinisk effekt eller biverkningar vid behandling av depression eller generaliserat ångestsyndrom. I nyligen publicerade meta-analyser som TLV tagit del av framgår det att venlafaxin kan ha en bättre klinisk effekt än vissa SSRI, medan Cymbalta inte tydligt skiljer sig från dessa.

Den utredning som TLV har genomfört visar att det inte finns något stöd för att Cymbalta har en bättre medicinsk effekt än andra tillgängliga antidepressiva läkemedel på smärtsamma kroppsliga symtom vid depression. En nyligen publicerad systematisk litteratursökning och meta-analys hade sista sökdatum april 2007<sup>2</sup>. Randomiserade, dubbelblinda studier av antidepressiva läkemedel hos patienter med depression och med smärtsymtom som utfall inkluderades. Åtta studier, varav en opublicerad, identifierades. Sju av dessa jämförde duloxetin med placebo eller paroxetin, och en paroxetin med placebo. Både duloxetin och paroxetin uppvisade en signifikant positiv effekt på smärtsamma kroppsliga symtom vid depression. I meta-analysen av de jämförande studierna mellan aktiva läkemedel hade paroxetin en liten fördel som dock inte är statistiskt signifikant.

Företaget har inte visat att Cymbalta har en effekt hos äldre som motiverar ett högre pris jämfört med andra antidepressiva läkemedel med god dokumentation hos patientgruppen, till exempel sertralin och paroxetin. I den enda stora studie där effekten av venlafaxin studerades specifikt hos äldre patienter hade heller inte den andra aktiva jämförelsen (fluoxetin) någon effekt.

I de studier av effekt av läkemedlen på blodtryck som identifierats är det på grund av skillnader i definition av högt blodtryck mellan olika studier svårt att jämföra effekterna av Cymbalta och venlafaxin. Venlafaxin ökar risken för högt blodtryck vid behandling med högre doser. I direkt jämförande studier mellan venlafaxin och duloxetin har läkemedlen liknande effekt på blodtryck och riskökning för högt blodtryck. Baserat på biverkningsrapportering i Sverige framstår det som att även Cymbalta ökar risken för högt blodtryck, vilket även framgår av läkemedlets produktresumé. Varken venlafaxin eller Cymbalta framstår som lämpliga läkemedel att ge till patienter i riskzonen för förhöjt blodtryck eller som tidigare har fått förhöjt blodtryck av annan läkemedelsbehandling.

Att byta över patienter som är välfungerande på aktiv behandling med Cymbalta till något annat preparat, exempelvis venlafaxin, är förknippat med omställningskostnader. Dessa orsakas huvudsakligen av de extra läkarbesök som behövs för att ställa över patienten, men även produktivitetsförluster i form av patienters frånvaro från arbetet. En kostnadsberäkning visar att det inte framstår som kostnadseffektivt att ställa om patienter som står på välfungerande aktiv behandling med Cymbalta. Detta till följd av sjukdomens svårighetsgrad, det faktum att omställningen kan förväntas kräva stora vårdinsatser samt att majoriteten av patienterna inte bör stå på långtidsbehandling.

---

<sup>2</sup> Krebs & andra 2008: Treating the physical symptoms of depression with second-generation antidepressants: a systematic review and metaanalysis. (PMID: 18448772).

Cymbalta är väldokumenterat som behandling vid smärtsam diabetesneuropati, och är godkänt för denna indikation. Det äldre tricykliska antidepressiva läkemedlet amitriptylin är också väl dokumenterat vid diabetesneuropati och rekommenderas i Socialstyrelsens nationella behandlingsriktlinjer i första hand. Amitriptylin har inte smärtsam diabetesneuropati som godkänd indikation.

I utredningen i ärendet har specialisterna i psykiatri Anna Åberg-Wistedt och Sten Thelander deltagit.

Följande myndigheter och organisationer har fått möjlighet att yttra sig i samband med omprövningen av Cymbalta: Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Landstingens läkemedelsförmånsgrupp, brukarrådet hos TLV samt de brukarorganisationer som anmält intresse av att delta i arbetet kring omprövningen.

TLV har haft överläggning med företaget.

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till Förvaltningsrätten i Stockholm, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till Förvaltningsrätten i Stockholm för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Per Carlsson, överläkare Eva Andersén-Karlsson, ekonomie doktor Niklas Zethraeus, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson, vice förbundsordförande David Magnusson Föredragande har varit Love Linnér. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Karl Arnberg och juristen Catharina Strömbäck.

Axel Edling

Love Linnér