

Detta är en bilaga till TLV:s rapport

Genomgången av läkemedel mot depression

Allt informationsmaterial om genomgången finns att hämta på www.tlv.se/depression

Rapport, sammanfattning och faktablad finns också att beställa via registrator@tlv.se

Bilaga – genomgång av hälsoekonomisk litteratur rörande

antidepressiva – metodik

Utgångspunkten för vår litteraturgenomgång har varit SBU:s systematiska genomgång av den hälsoekonomiska litteraturen på depressionsområdet [1]. SBU sökte litteratur från 1975 fram till och med 2001. De sökord SBU använde var: "depression", "depressive disorder", "economics", "health economics", "economic evaluation", "cost-minimization", "cost-effectiveness", "cost-utility" och "cost-benefit".

Vi har kompletterat sökningen för tiden 2002 till och med oktober 2006. Vi sökte i databaserna PubMed och Cochrane med kombinationer av sökorden "depressive disorder" [MeSH], "antidepressive agents" [MeSH], "cost-benefit analysis" [MeSH], "cost-effectiveness", "economic evaluation", "cost-utility", "pharmacoeconomic", "health economic". Vi använde även namnen på alla de olika läkemedelssubstanser som ingår i vår genomgång som söktermer. Slutligen handsöktes de referenslistor som företagen skickat in med anledning av vår genomgång.

Vi tillämpade ganska vida inklusionskriterier utan någon geografisk begränsning. En hälsoekonomisk utvärdering inkluderar många faktorer som är landspecifika och resultaten är ofta inte tillämpbara i andra länder. Dels användes explicita kriterier för att utvärdera analysens relevans i ett senare skede, dels var det önskvärt att i stor utsträckning följa SBU:s inklusionskriterier. Att SBU använde delvis andra kriterier beror på att SBU:s genomgångar har ett annat syfte och en annan bredd. Analysen skulle för att inkluderas innehålla en ekonomisk utvärdering, där kostnader ställs mot effekter, för något eller några av de preparat som ingår i genomgången jämfört med en alternativ behandling. Alla typer av utvärderingar inkluderades, så som kostnadseffektivitets-, kostnadsnytto-, kostnadsintäkts- eller kostnadsminimeringsanalys.

För att kunna ta ställning till studiernas relevans satte vi som *minimikrav* att man i studierna redovisade:

- vilka kostnader som tagits med
- vilken tidshorisont som använts

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

- vilket effektmått som använts
- vilken modell eller beräkning som använts
- vilken patientpopulation studien avsåg.

För att bedöma studiernas relevans har vi utgått från TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar. I praktiken är inte alla punkter i de allmänna råden lika viktiga och vi har därför bedömt studiernas relevans med hänsyn till:

- jämförelsealternativ
- land
- perspektiv
- tidshorisont.

Syftet är att bedöma i vilken grad analysen speglar kostnadseffektiviteten i den vård som en patient får/skulle kunna få i Sverige idag.

Vi har tillämpat en tregradig skala för relevans: "hög relevans" (till exempel en analys med ett relevant jämförelsealternativ, svenska, aktuella data ur ett samhällsekonomiskt perspektiv där tidshorisonten är relevant för sjukdomens och behandlingens förlopp), "medelrelevans" (till exempel en studie med ett samhällsekonomiskt perspektiv som gäller ett europeiskt land) och "låg relevans" (till exempel en analys med placebo som jämförelsealternativ). Om jämförelsealternativet eller perspektivet är fel sätts relevansen som mest till "medel". Studier baserade på förhållanden i andra nordiska länder får bedömas ha hög relevans, medan studier som gäller utvecklingsländer får bedömas ha låg relevans. Studier som baseras på förhållanden i USA kan högst få medelhög relevans (se vidare Tabell 1).

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

Tabell 1. Relevansbedömning av hälsoekonomiska studier.

Faktor		Relevans som mest:
Jämförelsealternativ	Relevant	Hög
	Irrelevant	Låg
Land	Norden	Hög
	Europa + i-länder (utom USA)	Hög
	USA	Medel
	U-länder	Låg
Perspektiv	Samhällsperspektiv	Hög
	Annat perspektiv	Medel
Tidshorisont	Adekvat	Hög
	Ej adekvat	Medel

Resultat

I SBU:s systematiska genomgång av den hälsoekonomiska litteraturen fram till och med 2001 identifierades 150 artiklar. Ett stort (ej specificerat) antal bedömdes dock som irrelevanta efter genomläsning av abstracts. I vår kompletterande sökning identifierades 400 artiklar. Efter genomläsning av abstracts kunde ett stort antal irrelevanta artiklar sorteras bort, varefter 32 artiklar återstod för genomläsning. Företagens inskickade material gav ytterligare 12 artiklar för genomläsning. Efter genomläsning återstod totalt 35 artiklar.

Är läkemedelsbehandling kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling?

Det finns mycket få studier som analyserar läkemedelsbehandling i jämförelse med att inte behandla. SBU kommenterar inte detta.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

En studie där sertralin ställdes mot placebo visade att det var kostnadseffektivt att behandla med sertralin [2]. Studien gällde emellertid specifikt deprimerade patienter med instabil angina eller en nylig hjärtinfarkt. Den var gjord i USA, varför vi bedömer relevansen som låg [2]. Data analyserades från en 24-veckors RCT (n=369) där utfallsmåtten inkluderade frekvens och kostnader av psykiatriska eller CV-relaterade händelser. Både antalet händelser (30 % mot 42 %) och kostnader (\$2 733 mot \$3 326) var lägre i sertralingruppen, även om skillnaderna inte var statistiskt signifikanta. Studien var sponsrad av Pfizer. Det är ett gränsfall om den ska tas med i genomgången eftersom effekten av läkemedelsbehandlingen är ofullständigt hanterad.

Även behandling med kognitiv terapi eller annan psykologisk behandling förefaller kostnadseffektiva jämfört med att inte behandla. Denna slutsats stöds bland annat av en studie från Australien [3].

Långtidsbehandling med läkemedel i syfte att förebygga återinsjuknande i depression har i några studier ställts mot ingen behandling. I en svensk studie analyserades venlafaxin som förebyggande behandling under två år, i jämförelse med ingen förebyggande behandling. Med ett samhällsekonomiskt perspektiv blev kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 18 500 USD [4].

Tidigare studier har visat att milnacipran är kostnadseffektivt jämfört med klinisk uppföljning utan läkemedel [5]. En studie har visat att underhållsbehandling med fluvoxamine [6] är kostnadseffektiv jämfört med underhållsbehandling med TCA under 18 månader. En holländsk modellstudie visade att behandling enligt gällande riktlinjer – akut behandling och därefter sex månaders fortsättningsbehandling – inte är kostnadseffektiv, men att underhållsbehandling upp till en sammanlagd behandlingstid på 21 månader kan vara det [7].

Sammantaget anser vi att det finns gott stöd i litteraturen för att det är kostnadseffektivt att behandla med ett antidepressiva läkemedel under lång tid för att förebygga återfall jämfört med att inte göra det. Det är dock okänt vilket läkemedel som är mest kostnadseffektivt och hur länge en sådan behandling optimalt ska pågå.

Vilken strategi för läkemedelsanvändning är mest kostnadseffektiv?

Kostnadseffektiviteten av olika primärvårdsbaserade interventioner modellerades på befolkningsnivå för hela världen indelad i 14 epidemiologiska regioner i ett WHO-projekt [8]. Kostnader räknades med ett sjukvårdsperspektiv och hälsovinster mättes i DALY:s. Effekten av de inkluderade behandlingarna – TCA, SSRI, kort psykoterapi ensamt eller i kombination med läkemedel samt ”collaborative care” i kombination med SSRI eller TCA – hämtades från litteraturen och kunde i modellen minska sjukdomsburden från depression med 10–30 %. De mest kostnadseffektiva behandlingarna, särskilt i resurssvaga regioner, var TCA med eller utan collaborative care. Studien är

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

mycket intressant och visar att det är kostnadseffektivt att behandla depression även i fattiga länder, men har låg relevans för våra förhållanden.

Patienter med dystymi, med eller utan egentlig depression, randomiserades i en kanadensisk studie av Browne et al. [9] till (a) sertralin, (b) tio möten med interpersonell terapi eller (c) båda dessa i en 6 månaders prospektiv klinisk studie med ytterligare 18 månaders naturalistisk uppföljning. De båda grupper som fick sertralin presterade bättre än den som endast genomgick interpersonell terapi, både efter 6 (n=586) och efter 24 månader (n=525). Efter 24 månader var den genomsnittliga sänkningen av MADRS-poängen från baseline 13,2 för gruppen som endast fick sertralin, 13,6 för den som även fick interpersonell terapi och 10,2 för den som endast fick interpersonell terapi. Skillnaden mellan de båda första grupperna var ej signifikant, men sänkningen i båda dessa var signifikant större än i den tredje gruppen. Efter två år var resultatet detsamma, med signifikant större sänkning i de båda sertralingrupperna än i den grupp som endast fick interpersonell terapi. Mellan sertralingrupperna fanns ingen signifikant skillnad. Effektmåttet remission efter sex månader, definierat som en 40-procentig sänkning av baseline-MADRS, bekräftade bilden ovan, då andelen personer som nått remission var 59,7 %; 57,5 % respektive 46,6 %. Kostnadsmässigt var samtliga tre parvisa skillnader signifikanta. De samhälleliga kostnaderna var lägst för gruppen som endast fick interpersonell terapi (CAN \$5 657), följt av kombinationsbehandlingen (\$7 386) och sertralin (\$7 866). Såväl sjukvårdskostnader som indirekta kostnader (som utgjorde endast knappa 6 % av de totala kostnaderna) var lägst i den grupp som endast genomgick interpersonell terapi, vilket kan tyda på att dessa rentav var något friskare än övriga patienter. Ytterligare en indikation på detta var deras något lägre MADRS-poäng vid baseline. Studien var finansierad av Pfizer och Kanadas motsvarighet till Läkemedelsindustriföreningen.

En australiensisk studie sponsrad av olika myndigheter i det landet analyserade kostnadseffektiviteten av fyra olika akuta behandlingar – KBT, TCA, SSRI och biblioterapi – och tre underhållsbehandlingar – TCA, SSRI och KBT – vid depression [3]. Effektdata kom från litteraturgenomgångar och metaanalyser och mättes i DALY. Baserat på litteraturen antogs det att SSRI och TCA har samma effekt och att alla SSRI har samma effekt. KBT antogs ha något högre effekt än läkemedelsbehandling (poolad effektstorlek 0,77 vs 0,55). Endast direkta kostnader togs med. Baserat på vad som förefaller vara genomsnittliga kostnadseffektivitetskvoter (fastän de kallas ICER) dras slutsatsen att biblioterapi (två besök hos en allmänläkare + en självhjälpsbok) är det mest kostnadseffektiva alternativet, eftersom det är kostnadsbesparande. Efter det kommer i fallande ordning KBT levererad av en offentliganställd terapeut, TCA, KBT levererad av en privatpraktiserande terapeut och minst kostnadseffektivt SSRI. Vad gäller underhållsbehandling anses den generellt vara kostnadseffektiv och särskilt då grupp-KBT. Slutsatsen i studien är att KBT bör erbjudas alla personer

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

med depression. Vidare anses i studien TCA kostnadseffektivt jämfört med SSRI. Men författarna tror att detta sannolikt inte kommer att övertyga läkare och patienter att börja använda TCA i någon stor utsträckning. De vidhåller ändå att evidensen är otillräcklig för att säga att TCA-användning skulle vara förknippad med fler suicid. Vi bedömer att studien har medelhög relevans.

Scott et al. [10] undersökte kostnadseffektiviteten av två olika interventioner för att förebygga återfall i depression; kognitiv terapi tillsammans med antidepressivt läkemedel och clinical management eller enbart antidepressivt läkemedel och clinical management. Alla olika antidepressiva läkemedel tilläts i studien, men dosen skulle motsvara minst 125 mg amitrytilin. Detta gjordes i en randomiserad, prospektiv studie över 17 månader (n= 158) i Storbritannien. Patienterna var 18–65 år och hade haft en unipolär depressionsepisod 2–18 månader tidigare. Utfallsmått i studien var återfall och sjukvårdsresursförbrukning. Den kumulativa återfallsfrekvensen i gruppen med kognitiv terapi var signifikant lägre än i gruppen som inte fick sådan terapi (29 % mot 47 %), men kostnaden var högre (£1 870 mot £1 119). Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för kognitiv terapi som tilläggsbehandling var £4 328 per uteblivet återfall. Den probabilistiska analysen visade att om beslutsfattaren är beredd att betala £6 000 så var sannolikheten att tilläggsbehandling med kognitiv terapi var kostnadseffektiv över 60 %. Studien var sponsrad av det brittiska Medical Research Council. Eftersom ett samhällsekonomiskt perspektiv saknades bedömer vi relevansen som medelhög.

I en ett år lång indisk studie av 450 patienter som randomiserats till fluoxetin, placebo eller psykoterapi fann Patel et al. [11] att fluoxetin dominerade de två andra alternativen. Studien inkluderade indirekta kostnader. Det var också dessa som stod för den större delen av de årliga kostnaderna på 13 500 rupier (varav 2 300 var direkta) för fluoxetin följt av 16 600 (3 700) för placebo och 20 000 (3 100) för psykoterapi. Som effektmått användes CISR-skalan (Clinical Interview Schedule – Revised). Vid baseline låg den genomsnittliga CISR-poängen på gruppnivå mellan 23,9 och 24,1. Efter ett år var poängen 12,9 i fluoxetingruppen, 13,1 i placebogrupper och 14,4 i terapigruppen, med en standardavvikelse på drygt tio i samtliga grupper. Det är värt att poängtera att de indiska kostnadsförhållandena skiljer sig betydligt från de svenska; exempelvis antogs höginkomsttagargruppen tjäna fyra US-dollar per dag. Detta, i kombination med att redovisningen av de ingående kostnaderna är bristfällig, gör att det är svårt att dra några slutsatser utifrån denna artikel som bedöms ha låg relevans.

Haby [12] och medarbetare analyserade kostnadseffektiviteten av KBT jämfört med SSRI-behandling för barn ur ett australiensiskt sjukvårdsperspektiv. Studien, som vi bedömer har låg relevans, visar att

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

KBT är kostnadseffektivt för den här gruppen, men att det inte finns tillräckligt många terapeuter för att möta efterfrågan.

NICE finner i sin modellanalys att kostnaden för att behandla med KBT ensamt troligen inte är rimlig, sett till effekten [13], men att KBT i kombination med läkemedelsbehandling är kostnadseffektiv jämfört med enbart läkemedelsbehandling.

Den brittiska HTA-myndigheten jämförde kostnadseffektiviteten av att behandla med elektrokonvulsiv behandling eller läkemedel på en svårt deprimerad och sjukhusinlagd patientpopulation [14]. Olika scenarier analyserades men någon tydlig skillnad i kostnader och effekter upptäcktes inte.

Miller et al. [15] undersökte kostnadseffektiviteten av psykoterapi jämfört med läkemedelsbehandling i en studie som byggde på en naturalistisk randomiserad prövning i primärvårdsmiljö. De totala kostnaderna förknippade med behandlingarna var likartade, men något högre för läkemedelsbehandlingen. Samtidigt var effekten något bättre för läkemedel och det bedömdes som den mest kostnadseffektiva behandlingen för flertalet patienter.

Finns det någon skillnad i kostnadseffektivitet mellan läkemedel från de olika klasserna?

SSRI jämfört med TCA

Serrano-Blanco et al. [16] har i en studie sponsrad av den katalanska HTA-myndigheten jämfört (effekten och) kostnadseffektiviteten av fluoxetin (en SSRI) med imipramine (en TCA) i en naturalistisk RCT i spansk primärvård (n=103). Utfallsmått var MADRS-poäng men även direkta och indirekta kostnader. Vid studiens slut efter 6 månader var den genomsnittliga MADRS-poängen samma i båda armarna. Men de totala kostnaderna skilde sig åt signifikant och var i genomsnitt 639 euro högre per patient i fluoxetingruppen. Det var endast de indirekta kostnaderna som skilde medan de direkta kostnaderna var samma. I studien analyserades resultaten även uppdelade på diagnoserna egentlig depression, dystymi och ej specificerad depressiv sjukdom. Man fann då att kostnaderna för imipramin var lägre, samtidigt som den kliniska effekten var bättre för patienter med egentlig depression och dystymi. Relevansen av studien är hög (med reservation för att jämförelsen gällde en SSRI mot ett TCA i primärvården. TCA används inte ofta i stället för SSRI i svensk primärvård.)

SSRI jämfört med TCA och lofepramin

I en brittisk HTA-artikel undersökte Peveler et al. [17] SSRI (fluoxetin, paroxetin, citalopram, sertralín), TCA (dothiepin, amitriptylin, imipramin, trimipramin, klomipramin) och lofepramin. De 327 patienterna som inlett en ny depressionsperiod (HDRS-poäng minst åtta) fördelades "pragmatiskt", med betydelsen att de hade visst inflytande över vilken behandling de fick, ungefär jämnt till de tre olika behandlingsmetoderna. De följdes sedan under tolv månader. Både sett till antalet depressionsfria veckor och antalet vunna QALY:s fanns en trend att SSRI med sina 28,3 depressionsfria veckor, definierat som en HAD-D-poäng lägre än åtta eller 0,586 vunna QALY:s, presterade bättre än jämförelsealternativen (25,3 veckor och 0,548 QALY:s för TCA; 24,6 veckor och 0,552 QALY:s för lofepramin). SSRI-behandlingen gav sålunda i genomsnitt knappt 0,04 fler QALY:s än alternativen. Kostnadsmässigt hade TCA en viss fördel jämfört med både SSRI och lofepramin (£762, £875 respektive £867), men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. Författarna utförde en inkrementell analys i vilken de fann att lofepramin dominerade TCA, och att den inkrementella kostnaden per QALY vid SSRI i stället för lofepraminbehandling var £5 686. I analysen inkluderades endast direkta kostnader. Slutligen visade författarna i en bootstrap-analys (en analys av osäkerheten) att lofepramin sannolikt var mest kostnadseffektivt då ett QALY värderades lägre än £5 000 och att sannolikheten annars, och mer så för ännu högre betalningsvilja, talade för SSRI. Eftersom studien inte har ett samhällsekonomiskt perspektiv har den bedömts vara av medelrelevans.

SNRI jämfört med SSRI

I en av Wyeth finansierad studie jämförde Trivedi et al. [18] SNRI-preparatet venlafaxin XR med gruppen SSRI-preparat, representerad av fluoxetin, paroxetin och fluvoxamin. Patientpopulationen bestod av individer som hade HDRS-poäng på minst 20 eller en MADRS-poäng på minst 25. Utifrån en metaanalys med totalt 2 045 patienter byggde författarna en åttaveckors modell. Andelen patienter i remission efter denna period (en HDRS-poäng på maximalt sju) var 44,9 % i venlafaxin- och 34,7 % i SSRI-gruppen. Venlafaxingruppen hade i genomsnitt 22,8 depressionsfria dagar jämfört med SSRI-gruppens 18,6 depressionsfria dagar. Antalet vunna kvalitetsjusterade dagar beräknades, utifrån antagandet att varje depressionsfri dag ledde till 0,21–0,4 vunna kvalitetsjusterade dagar, bli 4,6–9,4 i venlafaxingruppen och 3,7–7,6 i SSRI-gruppen. Den förväntade totala direkta kostnaden för åttaveckorsperioden var \$585 för venlafaxinbehandling, jämfört med \$526 för SSRI-behandling. Den högre kostnaden berodde på en högre anskaffningskostnad för venlafaxin. Kostnaden per QALY för venlafaxinbehandling jämfört med SSRI var \$12 611 (8 964–36 383). Venlafaxin hade bättre effekt än

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

SSRI-preparaten för samtliga effektmått, samt lägre kostnad per effektmått. Priserna på de ingående SSRI-preparaten är väsentligt lägre i Sverige än i artikeln, men även venlafaxinpriset är i Sverige lägre. En överslagsräkning tyder på att den absoluta kostnadsskillnaden mellan preparaten skulle vara ungefär densamma med de priser som gällde i Sverige i januari 2006. Eftersom studien inte hade ett samhällsekonomiskt perspektiv och gällde amerikanska förhållanden bedöms den ha låg relevans.

Wyeth har även finansierat en studie av Wan et al. [19] som jämfört venlafaxin IR/XR med ovanstående grupp SSRI-preparat, utökad med sertralin och citalopram. I denna retrospektiva försäkringsdatabasundersökning ingick totalt 9 093 patienter som följdes i sex månader. Av dessa erhöll 468 venlafaxin och övriga något av SSRI-preparaten. Sett till risken för hospitalisering fann författarna en statistiskt ej signifikant fördel för venlafaxinpatienterna (OR 0,89; 95 % CI: 0,60–1,33). Kostnadsmässigt fanns det också en icke-signifikant fördel i venlafaxingruppen (\$2 980 vs \$3 101 för SSRI-patienterna, $p=0,57$). Det går inte att anpassa läkemedelskostnaderna till svenska förhållanden, då resursutnyttjandet är ofullständigt redovisat. Studiens relevans bedöms som låg.

Lenox-Smith et al. [20] har i en annan Wyeth-finansierad studie jämfört venlafaxin 75–225 mg/dag med SSRI-preparat som grupp (bestående av fluoxetin, paroxetin och fluvoxamin) samt med amitriptylin. Patientpopulationen utgjordes av patienter med en HDRS-poäng på minst 20 eller en MADRS-poäng på minst 25 för SSRI-jämförelsen och av patienter med egentlig depression i jämförelsen med amitriptylin. Modellstudiens jämförelse av venlafaxin och SSRI-preparaten byggde på samma metaanalys av totalt 2 045 personer som Trivedi ovan använt, och jämförelsen med amitriptylin på en randomiserad studie av 136 patienter. Det genomsnittliga antalet symptomfria dagar, mätt som antal dagar som återstod av den sex månader långa studieperioden när remission uppnåddes, var 61 i venlafaxingruppen, 52 i SSRI-gruppen och 44 i amitriptylingruppen. Antalet symptomfria dagar byggde på remissionsgraderna 45 %, 35 % och 24 % för respektive alternativ. De direkta kostnaderna för sex månader var snarlika (£1 285, £1 348 respektive £1 385), vilket i kombination med antalet symptomfria dagar ledde till att kostnaden per symptomfri dag var lägst för venlafaxin (£21), följt av SSRI (£26) och amitriptylin (£32). Den dominanta strategin var enligt modellen att inleda behandling med venlafaxin och sedan byta till något SSRI-preparat om remission inte uppnåddes. Artikeln presenterar inte de olika kostnaderna tillräckligt detaljerat, varför det är svårt att avgöra om studien är applicerbar på svenska förhållanden. Författarna nämner dock att kostnaden för tricykliska antidepressiva läkemedel kunde sjunka till noll och SSRI till £0,04, innan venlafaxin upphörde att vara det mest kostnadseffektiva alternativet, eller så kunde remissionsgraden för venlafaxin sjunka till 19 %. Det i Sverige högre venlafaxinpriset, kombinerat

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

med att SSRI-priserna på de två vanligaste substanserna ligger nära det gränsvärde på £0,04 som artikeln anger som brytpunkt för kostnadseffektivitet, gör att studien inte kan användas för att ge stöd åt att venlafaxin är ett kostnadseffektivt preparat relativt SSRI. Studien bedöms ha låg relevans, bland annat på grund av felaktigt perspektiv och brister i rapporteringen som gör det omöjligt att dra slutsatser.

François et al. [21] har ur ett norskt, samhälleligt perspektiv jämfört behandlingarna escitalopram, citalopram, fluoxetin och venlafaxin för patienter som diagnostiserats med MDD. Sett till andel patienter som nådde en MADRS-poäng lägre än tolv gav escitalopram bäst kliniskt resultat (64,2 %) följt av venlafaxin (62,1 %) och citalopram och fluoxetin (båda 58,7 %). Kostnadmässigt var rangordningen densamma, med skillnaden att kostnaderna för fluoxetin var något högre än för citalopram. Jämförelserna med fluoxetin och venlafaxin var indirekta. Halvårskostnaden per framgångsrikt behandlad patient var 30 600 norska kronor för escitalopram, 33 800 för venlafaxin, 38 000 för citalopram och 38 400 för fluoxetin. Studien bedöms ha medelhög relevans. Den var sponsrad av Lundbeck.

Ett opublicerat abstract [22] som även presenterats som poster [23] redovisar samma analys med svenska kostnader. Även denna rimligen sponsrad av Lundbeck, även om det inte är angivet. Högst var kostnaden för citalopram och fluoxetin, med cirka 70 200 respektive 70 600 kronor, följt av venlafaxin med 63 000 kronor, och lägst var kostnaden med escitalopram med 54 900 kronor. Dessa kostnader var mellan 50 och 60 % högre än i Norge, framför allt till följd av att de direkta kostnaderna var upp till tre gånger så höga i Sverige. Även om skillnaderna i absoluta kostnader är stora mellan Norge och Sverige förändras inte rangordningen av preparaten. Den genomsnittliga kostnaden för en dags behandling med escitalopram antogs vara ungefär densamma som för den dubbla dosen citalopram, vilket gör att kostnadseffektiviteten för escitalopram jämfört med de andra SSRI-preparaten överskattas i artikeln. Vidare var fluoxetinpriset drygt åtta gånger högre än vad fallet var i Sverige i början av 2006. Detta förändrar dock inte någon av slutsatserna, då både fluoxetin och citalopram var förknippade med betydligt högre kostnader än venlafaxin, och framför allt jämfört med escitalopram. En anledning till att resultatet inte förändras, trots procentuellt stora prisskillnader i nuläget, är att de huvudsakliga kostnadsdrivarna var indirekta kostnader, som stod för cirka 75–80 % av totalkostnaderna. Anledningen till escitaloprams och venlafaxins kostnadseffektivitet var preparatens 5,5 respektive 3,4 procentenheter bättre effekt.

Kulp et al. [24] (sponsring inte angiven) analyserade kostnadseffektiviteten av escitalopram (10 mg) jämfört med venlafaxin (75 mg) ur ett tyskt sjukvårdsperspektiv med hjälp av en Markovmodell. Tidsperioden i modellen är tio veckor. Data på medicinsk effekt togs från en RCT (n=148, MADRS-

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

poäng > 18 vid baseline) där venlafaxin jämfördes med escitalopram. I studien hade venlafaxin större andel responders (79,6 %) vid åtta veckor än escitalopram (77,4 %), men patienterna i escitalopramarmen föreföll få respons något snabbare. Detta leder till att de sammanlagda kostnaderna blir lägre för escitalopram i modellen, vilket drivs av att läkarna antas intensifiera behandlingen eller byta behandling relativt snabbt om inte patienten uppvisar respons. Kostnaden per ytterligare responder för venlafaxin jämfört med escitalopram anges till 7 446 och 9 836 euro för allmänläkare respektive specialister. I artikeln dras slutsatsen att escitalopram är kostnadseffektivt jämfört med venlafaxin. Men detta måste rimligen bero på betalningsviljan för att få ytterligare en patient i respons. Vi noterar också att prisskillnaden i Sverige mellan preparaten bara är drygt en krona i stället för 0,51 euro som i den här studien, men att de huvudsakliga invändningarna mot analysen gäller perspektivet och den korta tidshorizonten. Vi bedömer relevansen som låg.

SSRI jämfört med NaSSA

Romeo et al. [25] samlade i en studie som finansierats av Organon prospektivt in hälsoekonomiska data från en 24 veckor lång studie med en population (n=177, HAMD-poäng vid baseline >18) patienter som randomiserades till antingen SSRI-preparatet paroxetin eller till NaSSA-preparatet mirtazapin (genomsnittlig, dos under studietiden var 35 respektive 24 mg/dag). Vid studiens slut hade 63 % av de patienter som använt mirtazapin och 56 % av dem som använt paroxetin sänkt symptomskalepoängen med minst 50 % (p=0,31). Mirtazapingruppen hade efter 24 veckor signifikant större sänkning än paroxetingruppen i Quality of Life Depression Scale (QLDS), med sänkningar på 13 respektive 9 poäng (p=0,02), samtidigt som gruppen hade lägre totala kostnader (£1 850 vs £2 225). Av dessa utgjorde de direkta kostnaderna cirka 70 %. Varken de direkta eller de totala kostnadsskillnaderna var signifikanta. I författarnas modell var sannolikheten att mirtazapin var kostnadseffektivt jämfört med paroxetin 80 % för en betalningsvilja på noll per sänkt poäng HAMD. Vid stigande betalningsvilja ökade denna sannolikhet. Priset på både mirtazapin och paroxetin är i Sverige lägre än vad fallet är i artikeln, och i kronor räknat mer för mirtazapin, varför kostnadsbesparingen av att använda mirtazapin torde vara ännu högre än i artikeln.

Finns det någon skillnad i kostnadseffektivitet inom de olika klasserna av läkemedel?

Fluoxetin jämfört med paroxetin och sertralin

I en kostnadsstudie av totalt 1 771 patienter jämförde Polsky et al. [26] de tre SSRI-preparaten fluoxetin, paroxetin och sertralin med varandra. De båda första preparaten var förknippade med något lägre genomsnittliga kostnader än sertralin (\$4 313, \$4 224 respektive \$5 358), medan sertralin

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

hade något lägre mediankostnad än de båda övriga preparaten. Om endast depressionsrelaterade kostnader inkluderades var både median- och genomsnittskostnaden lägst i sertralingroupen samtidigt som fluoxetin hade högst kostnader. Skillnaden i genomsnittliga depressionsrelaterade kostnader var signifikant lägre för sertralin än för de båda andra alternativen. De genomsnittliga kostnaderna var genomgående högre än mediankostnaderna, vilket tyder på att ett fåtal patienter stod för en stor del av kostnaderna. Författarna fann inget samband mellan kostnaderna och den högre följsamhet som fluoxetingruppen uppvisade i studien. Fluoxetingruppen bytte dessutom behandling i signifikant mindre omfattning (12,5 %) än både sertralin- (18,1 %) och paroxetingruppen (19,4 %). Studien var finansierad av SmithKline Beecham.

Escitalopram vs olika SSRI

I en Lundbeck-sponsrad studie anpassad till belgiska förhållanden fann Demyttenaere et al. [27] att escitalopram 10–20 mg var signifikant bättre än citalopram 20–40 mg, sett till andel patienter som uppnådde remission, definierat som MADRS \leq 12, samtidigt som preparatet ur ett samhällsligt perspektiv ledde till lägre kostnader. Av escitalopramanvändarna uppnådde 62,3 % remission jämfört med 57,2 % av citalopramanvändarna. Den samhällsliga förväntade totala kostnaden per halvår var €1 162 vid användning av escitalopram och €1 276 vid användning av citalopram. Slutsatserna förändrades inte om de indirekta kostnaderna exkluderades. I författarnas Monte Carlo-simulering dominerade escitalopram över citalopram i 99,7 % av de 10 000 simuleringarna. Patienternas MADRS-poäng sträckte sig från 18 till 40. I den underliggande metaanalysen av tre åtta veckor långa studier fick totalt 508 personer behandling med escitalopram 10–20 mg och 333 personer med citalopram 20–40 mg. En anpassning av de i Sverige rådande priserna på läkemedlen 2006-01-08 ledde till att de båda preparaten i princip var kostnadsneutrala. Studien bedöms ha medelhög relevans.

I en annan modellstudie där indirekta kostnader inkluderats, utförd av Wade et al. [28], sponsrad av Lundbeck, presterade escitalopram kliniskt något bättre – mätt som andel patienter som nått en MADRS-poäng på max tolv – än citalopram (53,7 % respektive 48,7 %), samtidigt som escitalopram hade signifikant lägre kostnader. Studien var anpassad till brittiska förhållanden och populationen utgjordes av patienter med svår depression (MADRS-poäng minst 30 vid baseline). Författarna har även utfört motsvarande studie på individer med en MADRS-poäng mellan 18 och 40 [29]. Andelen patienter som var i remission efter sex månader var även i denna studie högre i escitalopram- än i citalopramgruppen (63,5 % respektive 58,2 %) samtidigt som de totala kostnaderna var signifikant

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

lägre. Effektdata till den senare studien kom från samma metaanalys som Demyttenaere et al. ovan använt sig av. Då priserna på citalopram och escitalopram i Sverige är betydligt lägre än i de båda artiklarna, där priset för 10 mg escitalopram är identiskt med priset för 20 mg citalopram, förändras kostnadsförhållandena något vid en uppdatering av priserna. Sett enbart till det förändrade priset på dessa båda läkemedel skulle i stället behandling med citalopram vara förknippat med lägre kostnader för den grupp som innehöll patienter vars MADRS-poäng var minst 30. Även mätt som kostnad per framgångsrikt behandlad patient skulle citalopram prestera bättre i denna grupp. Egna beräkningar visar att den inkrementella kostnaden per framgångsrikt behandlad patient blir cirka £2 500 vid escitalopram – i stället för citalopramanvändning – enligt följande resonemang: i artikeln antas escitalopram 20 mg och citalopram 40 mg båda kosta £0,97. Med en valutakurs på 13,50 SEK/GBP ger det en daglig kostnad på cirka 13 kronor. I Sverige var AUP 2006-01-08 i stället 14,44 respektive 1,34 kronor. Över 180 dagar gör detta att totalkostnaden för citalopram blir 2 358 kronor lägre än i artikeln, om escitalopramkostnaden antas vara densamma. De nya halvårskostnaderna blir då £690 respektive £565, och den inkrementella kvoten sålunda

$$ICER = \frac{£690 - £564}{53,7\% - 48,7\%} \approx £2\,500$$

Det är viktigt att poängtera att denna ICER är behäftad med stor osäkerhet. Endast förändringarna i pris för läkemedlet har tagits med, Även den totala läkemedelskostnaden per halvår är osäker, då den bygger på antagandet att varje patient tar exakt en tablett. I patientgruppen med en MADRS-poäng mellan 18 och 40 förblev escitalopram dominant med de nyare priserna. Denna studie bedöms ha medelhög relevans.

Hemels et al. har utfört två studier på österrikiska förhållanden, båda sponsrade av Lundbeck. De båda studierna var utformade på ungefär samma sätt, men patientpopulationerna skilde sig något åt sett till svårighetsgrad. I den ena studien [30] var inklusionskravet att patienterna hade diagnosen egentlig depression, och i den andra [31] var patientpopulationen mer specificerad – patienterna skulle ha en MADRS-poäng på minst 30. Escitalopram presterade bättre i båda grupperna, men signifikant bättre endast i gruppen med svårare depression. I båda studierna var de totala kostnaderna lägre för escitalopramgruppen. I den förstnämnda studien hämtades de kliniska effekterna från en dubbelblind randomiserad klinisk studie med totalt 315 patienter jämnt fördelade i de båda armar som fick aktiv behandling (dessutom innehöll placeboarmen 154 patienter). För den andra studien kom effektdata från en metaanalys av tre dubbelblinda åtta veckor långa placebokontrollerade studier, med totalt 331 patienter. Som effektmått användes i båda studierna andelen patienter vars MADRS-poäng var max tolv. Liksom Wade ovan använder båda artiklarna i

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

princip samma pris för de båda läkemedlen, medan priset i Sverige är lägre för citalopram. I artikeln med patienter med svårare depression fortsatte escitalopram att vara ett dominant alternativ med uppdaterade läkemedelspriser – lägre kostnader och bättre effekt – medan preparaten var i princip kostnadsneutrala i den andra artikeln. Med escitaloprams bättre effekt var preparatet därför ett bättre val i båda studierna. Värt att påpeka är att patienterna i citalopramgruppen missade 18 arbetsdagar i Hemels et al. [31], mot endast tre i Wade et al. Skillnaderna var ungefär desamma i escitalopramgruppen. Denna skillnad i sjukfrånvaro i kombination med att även de direkta kostnaderna var högre i Hemels et al. ledde till att kostnadsnivån var drygt tre gånger högre i denna artikel. Detta illustrerar problemet med att jämföra de absoluta resultaten från länder med andra relativ- och absolutkostnader än Sverige. Den kliniska studie som Hemels [30] bygger på ingår även i den metaanalys som både Demyttenaere och Wade använder i. Hemels båda studier bedöms ha medelhög relevans.

Löthgren et al. [32] har utfört en modellstudie på svenska förhållanden, sponsrade av Lundbeck, där escitalopram jämförs med antingen citalopram eller venlafaxin. Modellen omfattar sex månader och innehåller ett beslutsträd för primärvård och ett för psykiatri. Både direkta och indirekta kostnader finns med. Kliniska effektdata kommer från litteraturen och citalopram antas ha signifikant sämre effekt än de två andra preparaten. Escitalopram antas ha något bättre effekt än venlafaxin. Kostnaderna över sex månader blev lägre för escitalopram i båda jämförelserna (32 533 mot 36 727 i citalopramjämförelsen och 27 735 mot 28 524 i venlafaxinjämförelsen). Resultatet blir att escitalopram är dominant i kostnadseffektivitetskalkylen. I den probabilistiska analysen var escitalopram kostnadseffektivt jämfört med citalopram i 99,9 % av fallen och i 64 % av fallen vid jämförelsen med venlafaxin. Läkemedelspriserna är inte exakt samma idag, men detta har ingen påverkan på resultatet. Man kan ha invändningar mot att tidshorizonten endast är sex månader, men vi bedömer att studien har hög relevans.

I en annan Lundbeck-sponsrad jämförelse mellan escitalopram och venlafaxin fann Fernandez et al. [33] att båda preparaten signifikant förbättrade EQ-5D-poängen hos patienter med MDD, men att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan preparaten. Denna studie, som täckte åtta västeuropeiska länder (ej Sverige) byggde på prospektivt insamlade hälsoekonomiska och kliniska data från 251 patienter under åtta veckor. Det fanns en trend att venlafaxingruppen hade högre totala kostnader, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant (€765 respektive €873). Studien bedöms ha medelhög relevans.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

Sullivan et al. [34] antog i en studie sponsrad av Forest Laboratories att effekten av fem olika SSRI-substanser och en SNRI _ escitalopram, citalopram, fluoxetin, sertralin, paroxetin och venlafaxin – var densamma, och beräknade därefter effektiviteten utifrån de avhopp som antogs ske till följd av biverkningar. Den biverkningsincidens som användes hämtades från bipacksedlar samt genom litteratursökningar. Modellstudien spände över sex månader och använde QALY som effektmått. Effektiviteten var snarlik för alla preparat, med escitalopram i topp på 0,341 QALY:s per halvår och lägst för venlafaxin med 0,326 (inga statistiskt signifikanta skillnader). Inte heller mellan de direkta kostnaderna fanns det någon signifikant skillnad, men även här var escitalopram det bästa preparatet (\$3 891 per halvår) och venlafaxin det sämsta (\$4 613). I en simulering fann författarna att sannolikheten att escitalopram var mest kostnadseffektivt var 77 % för en betalningsvilja på maximalt \$50 000 per QALY, följt av citalopram på 22 %. Priset på framför allt venlafaxin, men även escitalopram, är i artikeln väldigt fördelaktigt relativt de andra preparaten jämfört med svenska förhållanden. SSRI-preparaten, exklusive escitalopram, skulle på ett halvår minska läkemedelskostnaderna med cirka \$350 jämfört med venlafaxin och \$200 jämfört med escitalopram. Med hänsyn till detta skulle citalopram kunna vara mest kostnadseffektivt med 0,340 vunna QALY och en förväntad kostnad på cirka \$3 750 mot escitaloprams 0,341 vunna QALY och en förväntad kostnad på \$3 891. Antagandet om samma effekt och sedan kostnadseffektivitetsanalyser utförda utifrån de biverkningsfrekvenser som rapporterats på bipacksedlar och i litteratur, tillsammans med det amerikanska perspektivet, gör att studien bedöms ha låg relevans.

Citalopram–sertralin

McLaughlin et al. [35] undersökte i en retrospektiv kostnadsstudie 3 175 patienter som använt citalopram och 15 222 som använt sertralin i USA. Något högre andel av dem som påbörjat behandling med citalopram än de som initierat behandling med sertralin bytte preparat (14,3 % respektive 15,6 %). Sertralingruppen hade signifikant lägre halvårskostnader än citalopramgruppen (\$931 respektive \$1 035, $p=0,027$), trots något högre läkemedelskostnader (\$12). En möjlig förklaring till de högre totala kostnaderna för citalopramgruppen är att studien utfördes andra halvåret 1998 och första halvåret 1999, när citalopram var helt nytt på den amerikanska marknaden. Eventuellt kan detta ha lett till att läkarna förskrev citalopram till patienter som var sjukare, eller som man antog inte skulle svara på citalopram. I en subgruppsanalys studerades de patienter som fått preparaten under studieperiodens andra halva, men fann inga skillnader. Patienterna hade en nydiagnostiserad dystymi eller depression. Studien (finansierades av Pfizer) bedömer vi har låg relevans, främst på grund av att den saknar ett samhällsekonomiskt perspektiv och gäller förhållanden i USA på 1990-talet.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

Duloxetin vs venlafaxin

Van Baardewijk et al. [36] jämförde duloxetin och venlafaxin–XR i en sexmånadersmodell för kanadensisk primärvård där man hade ett samhällsperspektiv. Det finns ingen direkt jämförande studie mellan dessa preparat. Effekten av behandlingarna kom därför från en parallellt publicerad metaanalys där 40,1 % av patienterna som behandlades med venlafaxin nådde remission, jämfört med 36,5 % av patienterna som behandlades med duloxetin. Till detta las en standardiserad placeboeffekt för båda preparaten. Kostnaderna för de båda behandlingarna var Can\$6551 och Can\$7081 för venlafaxin respektive duloxetin och därmed var venlafaxinet dominant. Författarna manar till viss försiktighet i tolkningen av resultatet, eftersom det bygger på en relativt modest skillnad i effekt, en skillnad som inte var statistiskt signifikant. I den probabilistiska analysen var dock venlafaxin kostnadseffektivt i 78 % av simuleringarna. Analysen var inte sponsrad och vi bedömer relevansen som hög.

Referenser

1. SBU, *Behandling av depressionssjukdomar*. 2004: Stockholm.
2. O'Connor, C.M., A.H. Glassman, and D.J. Harrison, *Pharmacoeconomic analysis of sertraline treatment of depression in patients with unstable angina or a recent myocardial infarction*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(3): p. 346-52.
3. Vos, T., et al., *Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy and drug interventions for major depression*. Aust N Z J Psychiatry, 2005. **39**(8): p. 683-92.
4. Sobocki, P., et al., *The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder*. Int J Clin Pract, 2008. **62**(4): p. 623-32.
5. Dardennes, R.M., et al., *Economic assessment of a maintenance treatment strategy in prevention of recurrent depressive disorder*. Value Health, 2000. **3**(1): p. 40-7.
6. Nuijten, M., et al., *Cost effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France*. Pharmacoeconomics, 1998. **14**(4): p. 433-45.
7. Nuijten, M.J., *Assessment of clinical guidelines for continuation treatment in major depression*. Value Health, 2001. **4**(4): p. 281-94.
8. Chisholm, D., et al., *Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions*. Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 393-403.
9. Browne, G., et al., *Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs*. J Affect Disord, 2002. **68**(2-3): p. 317-30.
10. Scott, J., et al., *Use of cognitive therapy for relapse prevention in chronic depression. Cost-effectiveness study*. Br J Psychiatry, 2003. **182**: p. 221-7.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

11. Patel, V., et al., *Efficacy and cost-effectiveness of drug and psychological treatments for common mental disorders in general health care in Goa, India: a randomised, controlled trial*. *Lancet*, 2003. **361**(9351): p. 33-9.
12. Haby, M.M., et al., *Cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy and selective serotonin reuptake inhibitors for major depression in children and adolescents*. *Aust N Z J Psychiatry*, 2004. **38**(8): p. 579-91.
13. NICE, *Depression: management of depression in primary and secondary care*. , in *Clinical Guideline*. 2004, National Institute for Clinical Excellence: London.
14. Greenhalgh, J., et al., *Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies*. *Health Technol Assess*, 2005. **9**(9): p. 1-156, iii-iv.
15. Miller, P., et al., *Counseling versus antidepressant therapy for the treatment of mild to moderate depression in primary care: economic analysis*. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003. **19**(1): p. 80-90.
16. Serrano-Blanco, A., et al., *Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressant treatment in primary health care: a six-month randomised study comparing fluoxetine to imipramine*. *J Affect Disord*, 2006. **91**(2-3): p. 153-63.
17. Peveler, R., et al., *A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine*. *Health Technol Assess*, 2005. **9**(16): p. 1-134, iii.
18. Trivedi, M.H., et al., *Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder*. *J Clin Psychopharmacol*, 2004. **24**(5): p. 497-506.
19. Wan, G.J., et al., *Healthcare expenditure in patients treated with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors for depression and anxiety*. *International Journal of Clinical Practice*, 2002. **56**(6): p. 434-9.
20. Lenox-Smith, A., P. Conway, and C. Knight, *Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK*. *Pharmacoeconomics*, 2004. **22**(5): p. 311-9.
21. Francois, C., et al., *A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor. Comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway*. *The European Journal of Health Economics*, 2003. **4**(1): p. 12-9.
22. Francois, C., et al., *A Swedish pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new SSRI: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine and venlafaxine [abstract]*. *Value in Health*, 2002. **5**(3): p. 230.
23. François, C., et al., *A Swedish pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new SSRI: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine and venlafaxine [abstract]*. in *ISPOR*. 2002: Arlington, USA.
24. Kulp, W., J.M. von der Schulenburg, and W. Greiner, *Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany*. *Eur J Health Econ*, 2005. **6**(4): p. 317-21.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364

25. Romeo, R., et al., *The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004. **19**(3): p. 125-34.
26. Polsky, D., et al., *Duration of therapy and health care costs of fluoxetine, paroxetine, and sertraline in 6 health plans*. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2002. **63**(2): p. 156-64.
27. Demyttenaere, K., et al., *A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium*. *Clin Ther*, 2005. **27**(1): p. 111-24.
28. Wade, A.G., I. Toumi, and M.E. Hemels, *A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom*. *Clin Ther*, 2005. **27**(4): p. 486-96.
29. Wade, A.G., I. Toumi, and M.E. Hemels, *A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK*. *Curr Med Res Opin*, 2005. **21**(4): p. 631-42.
30. Hemels, M.E., et al., *Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria*. *Curr Med Res Opin*, 2004. **20**(6): p. 869-78.
31. Hemels, M.E., et al., *Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression*. *Ann Pharmacother*, 2004. **38**(6): p. 954-60.
32. Löthgren, M., et al., *A cost-effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden*. *Primary Care Psychiatry*, 2004. **9**(4): p. 153-162.
33. Fernandez, J.L., S. Montgomery, and C. Francois, *Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder*. *Pharmacoeconomics*, 2005. **23**(2): p. 155-67.
34. Sullivan, P.W., et al., *A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions*. *CNS Drugs*, 2004. **18**(13): p. 911-32.
35. McLaughlin, T.P., M.T. Eaddy, and A.N. Grudzinski, *A claims analysis comparing citalopram with sertraline as initial pharmacotherapy for a new episode of depression: impact on depression-related treatment charges*. *Clinical Therapeutics*, 2004. **26**(1): p. 115-24.
36. van Baardewijk, M., P.M. Vis, and T.R. Einarson, *Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder*. *Curr Med Res Opin*, 2005. **21**(8): p. 1271-9.

TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Box 55 [Sundbybergsvägen 1], 171 11 Solna

Telefon: 08 568 420 50, Fax: 08 568 420 99, registrator@tlv.se, www.tlv.se

Org. nr 202 100-5364
