

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Brintellix (vortioxetin)

Utvärderad indikation

Brintellix är indicerat för behandling av egentlig depression hos vuxna.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för patienter som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Brintellix (vortioxetin), 20 mg/ml orala droppar. ATC-kod: NO6AX26
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med egentlig depression som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----]
Sista beslutsdag	11 augusti 2025

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Brintellix, orala droppar	20 mg/ml	15 ml	287,18 kr	342,48 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Shahrzad Kia Komujuni (medicinsk utredare), Zartashia Ghani (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Brintellix tabletter är relevant jämförelsealternativ till Brintellix orala droppar. Vid nya beredningsformer av läkemedel där den nya beredningsformen och den befintliga är avsedda för samma patientgrupp gör TLV en jämförelse mot den eller de beredningsformer av läkemedlet som redan ingår i läkemedelsförmånerna.
Relativ effekt och säkerhet	Företaget har baserat sin jämförelse främst på en bioekvivalensstudie mellan Brintellix orala droppar (20 mg/ml) och Brintellix tabletter (20 mg). TLV bedömer, i likhet med EMA, att orala droppar är bioekvivalent med tabletter och därmed att behandlingseffekten är jämförbar mellan beredningsformerna. TLV bedömer, baserat på företagets underlag och hänvisning till kliniska studier, att det är rimligt att anta att vortioxetin har statistiskt signifikant bättre effekt och säkerhet än placebo i den aktuella patientgruppen, det vill säga patienter med egentlig depression.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Brintellix orala droppar och relevant jämförelsealternativ Brintellix tabletter utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar med läkemedelskostnaden för Brintellix tabletter. För att skatta den totala läkemedelskostnaden för tabletterna har TLV utgått från en viktad genomsnittsdosering.
Viktigaste kostnaderna	Enbart kostnader för läkemedel inkluderas i analysen.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen som låg eftersom TLV:s kostnadsjämförelse baseras på forskningsdata som har hämtats från forskningsdatabasen Concise.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar är lägre än läkemedelskostnaden för Brintellix tabletter.
Sammanvägd bedömning	TLV bedömer att kostnaden för användning av Brintellix droppar är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast för patienter som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Egentlig depression	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	4
6.1	Kliniska studier	4
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	5
7	Hälsoekonomi	8
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	8
7.2	Kostnader	8
7.2.1	Dosering/administrering	8
7.2.2	Kostnader för läkemedlet	8
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	10
8.1	TLV:s kostnadsjämförelse	10
8.1.1	Osäkerhet i resultaten	10
8.2	Samlad bedömning av resultaten	11
9	Regler och praxis.....	12
9.1	Den etiska plattformen	12
9.2	Författningstext m.m.	12
10	Referenser.....	13
	Bilagor.....	14
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	14

1 Företagets ansökan

Brintellix är indicerat för egentlig depression hos vuxna.

Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter med egentlig depression som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen.

Företaget har tidigare ansökt för samma patientpopulation och med samma begränsning för Brintellix tabletter. Brintellix tabletter subventioneras för patienter med egentlig depression som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen (dnr. 2566/2014). Det som skiljer denna ansökan från den tidigare ansökan är beredningsformen för läkemedlet. Företaget anger att den nya alternativa beredningsformen underlättar intaget av Brintellix för de patienter som har sväljsvårigheter eller har behov av en mycket precis dosering av läkemedlet. Däremot har företaget inte ansökt om en subvention med begränsning gällande patienter med sväljsvårigheter eller som har behov av en mycket precis dosering.

2 Egentlig depression

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation som är från 2016 och under revidering [1] samt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom som är från år 2021 [2].

Egentlig depression tillhör de stora folksjukdomarna världen över och är en av de ledande orsakerna till ohälsa och funktionsnedsättning. Egentlig depression är en mycket vanlig sjukdom – risken att insjukna i en egentlig depression är cirka 36 procent för kvinnor och 23 procent för män.

Andelen personer i den vuxna befolkningen som vid ett bestämt tillfälle har pågående egentlig depression uppskattas till cirka 5–8 procent. Då de antidepressiva läkemedlen också används för att förebygga återinsjuknande använder vid varje bestämt tillfälle cirka 10 procent av vuxna mellan 20 och 59 år antidepressiva läkemedel – cirka 7 procent av männen och cirka 13 procent av kvinnorna.

I diagnoskriterierna för egentlig depression ingår flera olika symtom, bland annat nedstämdhet, klart minskad aktivitet, sömnstörning, brist på energi, koncentrationssvårigheter, pessimistiska tankar och döds- eller suicidtankar. Andra vanligt förekommande symtom är känsla av värdelöshet, skuld känslor, sömnstörningar och psykomotorisk hämning eller agitation.

Diagnosen egentlig depression sätts inte förrän tillståndet varat i minst två veckor och när ett flertal symtom samexisterar. De flesta depressioner går över spontant, men de kan vara långdragna, och risken för återkommande och episodiska depressioner är stor och varar minst två veckor och vanligen i 3–12 månader. Förutom detta kännetecknas depression av minst ett kärnsymtom i form av nedstämdhet eller anhedoni¹.

Egentlig depression brukar delas in i lindrig, medelsvår och svår egentlig depression.

Lindrig egentlig depression

Flera diagnoskriterier för egentlig depression är uppfyllda, men symtomen är få och oftast milda, och depressionen har oftast en liten påverkan på det subjektiva lidandet och funktionen

¹ Oförmåga att uppleva njutning på grund av dysfunktion i normala psykologiska och neurologiska mekanismer.

i vardagslivet. Det finns dock risk för att tillståndet försämras, vilket motiverar en tidig och aktiv behandling.

Medelsvår egentlig depression

Symtomen är fler och mer varaktiga, och personen har stora svårigheter att klara vardagslivet, vilket också påverkar livskvaliteten i större utsträckning

Svår egentlig depression

Personens funktionsförmåga och livskvalitet är kraftigt nedsatt – i vissa fall obefintlig – vilket medför mycket stora svårigheter att klara vardagslivet och dagliga aktiviteter.

3 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Brintellix är vortioxetin. Läkemedlet godkändes den 18 december 2013 via den centrala proceduren. Datum för senaste förnyelsen: 20 november 2018.

3.1 Indikation

Brintellix har indikationen behandling av egentlig depression hos vuxna.

3.2 Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för vortioxetin tros vara relaterad till dess direkta modulering av serotonerg receptoraktivitet och hämning av serotonin(5-HT) -transportören. Icke-kliniska data indikerar att vortioxetin leder till modulering av neurotransmissionen i flera system, främst de serotonerga. Denna multimodala aktivitet anses svara för de antidepressiva och anxiolytiska² effekterna och förbättringen i kognitiv funktion, inlärning och minne som observerats hos vortioxetin i djurstudier. Läkemedlets farmakodynamik³ förblir dock oklar och försiktighet ska iakttas vid extrapolering av djurdata till människa.

3.3 Dosering/administrering

Beredningsformen för Brintellix är orala droppar. Startdos och rekommenderad dos för Brintellix är 10 mg vortioxetin en gång dagligen till vuxna under 65 år och 5 mg till vuxna över 65 år. Beroende på patientens individuella svar kan dosen ökas till maximalt 20 mg vortioxetin en gång dagligen eller minskas till minst 5 mg vortioxetin en gång dagligen.

5 mg motsvarar 5 droppar.
10 mg motsvarar 10 droppar.
15 mg motsvarar 15 droppar.
20 mg motsvarar 20 droppar.

Efter att de depressiva symtomen har försvunnit rekommenderas behandling i minst sex månader för att bibehålla det antidepressiva svaret.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående behandlingsrekommendation är hämtad från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation som är från 2016 och under revidering samt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom som är från år 2021 [2].

² Ängstdämpande

³ Hur ett läkemedel utlöser en biologisk effekt i kroppen

Hur svår depressionen är avgör vilken behandlingsinsats som är mest lämplig. Standardbehandling vid egentlig depression hos vuxna är psykologisk behandling som exempelvis kognitiv beteendeterapi (KBT) i kombination med behandling med antidepressiva läkemedel. Förstahandsbehandling är främst selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)-preparat som escitalopram, sertralin eller fluvoxamin. Effekten ses ofta efter ca 2–4 veckor men kan dröja upp till 3 månader. Biverkningar är vanliga under 1–2 veckor vid start eller justering av behandlingen, en gradvis insättning på 3–5 dagar kan lindra dem. Om behandlingen inte ger effekt bör man i första hand pröva ett annat SSRI-preparat. Fluoxetin, citalopram och paroxetin är möjliga alternativ men har högre risk för interaktioner med andra läkemedel. Risken för utsättningsymtom är störst för paroxetin.

Beroende på symptombilden och om SSRI inte ger effekt kan man i andra hand pröva ett läkemedel ur annan läkemedelsklass, serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) som exempelvis venlafaxin eller duloxetin.

Preparaten vortioxetin, mianserin, reboxetin, bupropion, moklobemid, mirtazapin och agomelatina som tillhör läkemedelsklassen övriga antidepressiva kan användas som tilläggsbehandling till SSRI och SNRI. De två senare är exempel på preparat som ofta används som andrahandspreparat eller som tilläggsbehandling. För patienter som får oacceptabla biverkningar av SSRI och/eller SNRI kan dessa preparat som har annorlunda biverkningsprofiler vara alternativ.

Även tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) som klomipramin, amitriptylin eller nortriptylin kan användas, men de ger ofta fler biverkningar. Vid svår depression har SNRI, framför allt venlafaxin och TCA, framför allt klomipramin och amitriptylin, visat sig mer effektiva än SSRI. Vid svårare tillstånd är också elektrokonvulsiv behandling (ECT) standardbehandling. Vidare har det länge varit möjligt att ge litiumbehandling som tillägg till antidepressiva läkemedel vid behandlingsresistent svår depression, men åtgärden under används fortfarande.

Ett nytt alternativ för personer med behandlingsresistent medelsvår till svår depression kan i undantagsfall vara det antidepressiva läkemedlet esketamin, som tillägg till andra antidepressiva läkemedel. Esketamin ska tas under övervakning, på grund av risk för sedering, missbruk och felanvändning.

5 Jämförelsealternativ

Företaget har angett Brintellix tabletter som relevant jämförelsealternativ till Brintellix 20 mg/ml orala droppar. Dessa tillhör läkemedelsgruppen antidepressiva. En mindre andel av patienterna som behandlas för egentlig depression har svårt att svälja tabletter eller har behov av en mycket precis dosering. För dessa patienter har företaget tagit fram orala droppar som en alternativ beredningsform. Brintellix tabletter har idag en subvention med begränsning och företaget ansöker om subvention för orala droppar med samma begränsning som för tabletterna.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p. 3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

För den patientgrupp ansökan avser, det vill säga patienter som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen anser TLV att Brintellix tabletter är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Brintellix orala droppar. Företaget ansöker om begränsad subvention, i enlighet med Brintellix tabletter.

För nya beredningsformer av läkemedel där den nya beredningsformen och den befintliga är avsedda för samma patientgrupp gör TLV en jämförelse mot den eller de beredningsformer av läkemedlet som redan ingår i läkemedelsförmånerna. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att Brintellix tabletter utgör relevant jämförelsealternativ till Brintellix orala droppar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att Brintellix tabletter är ett kliniskt relevant behandlingsalternativ för patienter som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen. Brintellix tabletter är avsedd för samma patientgrupp men är av annan beredningsform och utgör därmed relevant jämförelsealternativ till Brintellix orala droppar.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Företaget har hänvisat till kliniska studier från år 2012–2014. Effekt och säkerhet hos vortioxetin har studerats i ett kliniskt prövningsprogram som inkluderade mer än 6 700 patienter med egentlig depression, av vilka mer än 3 700 behandlades med vortioxetin i korttidsstudier av egentlig depression. Tolv dubbelblindade, placebokontrollerade, 6/8-veckors studier med fixerad dos har utförts för att undersöka vortioxetins korttidseffekt vid egentlig depression hos vuxna (inklusive äldre). Vortioxetins effekt påvisades hos minst en doseringsgrupp i nio av tolv studier, jämfört med placebo enligt Montgomery och Åsberg depressionsskattningsskala (MADRS) [3-5] eller Hamilton depressionsskattningsskala 24-item (HAM-D24) totalpoäng ($p < 0,05$) [6, 7].

Den kliniska effekten demonstrerades även med de sekundära effektmåtten andelen responders (definierad som ≥ 50 procent minskning i total MADRS-poäng från baslinjen) och andelen patienter i remission (definierad som en total MADRS-poäng ≤ 10 poäng) samt förbättring i Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I) poäng. Effekten av vortioxetin ökade med ökad dos.

Metaanalys

Effekten av de enskilda studierna understöddes av meta-analysen av medelförändringen från baslinjen i MADRS totalpoäng vid vecka 6/8 i de placebokontrollerade korttidsstudierna hos vuxna. I meta-analysen var den totala medelskillnaden statistiskt signifikant, jämfört med placebo: -2,3 poäng ($p = 0,07$), -3,6 poäng ($p = 0,001$) och -4,6 poäng ($p = 0,001$) för doserna 5, 10 respektive 20 mg/dag; dosen 15 mg/dag skilde sig inte från placebo i meta-analysen, men medelskillnaden jämfört med placebo var -2,6 poäng. Vortioxetins effekt understöddes av den sammanslagna analysen på andelen responders, i vilken andelen sträckte sig från 46 procent till 49 procent för vortioxetin jämfört med 34 procent för placebo ($p < 0,01$).

Bibehållen effekt

Bibehållen antidepressiv effekt av vortioxetin har visats i en återfallsförebyggande studie [8] och fått stöd i långsiktiga förlängningsstudier [9, 10]. Patienter i remission efter en initial 12-veckors öppen behandlingsperiod med vortioxetin randomiserades till vortioxetin 5 eller 10 mg/dag eller placebo och observerades för återfall under en dubbelblindad period om minst 24 veckor (24–64 veckor). Vortioxetin var överlägset bättre ($p=0,004$) än placebo på det primära utfallsmåttet, den tid det tar att återfalla i egentlig depression, med en hazard ratio på 2,0; det vill säga att risken att återfalla var två gånger högre i placebogruppen än i vortioxetin-gruppen.

Äldre patientpopulation

I en 8-veckors, dubbelblindad, placebokontrollerad, fixerad dosstudie på deprimerade äldre patienter (≥ 65 år, $n=452$, av vilka 156 behandlades med vortioxetin), var vortioxetin 5 mg överlägsen placebo då förbättringen mättes med MADRS och HAM-D24 totalpoäng. Vortioxetins effekt sågs som en 4,7 poängs skillnad mot placebo i MADRS totalpoäng vid vecka 8 (MMRM analys).

Biverkningar

Följande information är hämtad ur produktresumén för Brintellix [11]. Den vanligaste biverkningen var illamående. Även onormala drömmar, yrsel, diarré, förstoppning, kräkningar, dyspepsi⁴, pruritus⁵ och hyperhidros⁶ var vanliga.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Bioekvivalens

Fagiolini och medförfattare har i en bioekvivalensstudie (tabell 1) studerat den kliniska nyttan av Brintellix 20 mg/ml orala droppar jämfört med den kliniska nyttan av Brintellix 20 mg tabletter [12].

Metod

Friska vuxna ($n=25$) randomiserades (1:1) till att få vortioxetin 20 mg orala droppar eller 20 mg tablett med omedelbar frisättning efter fasta dag 1 och 29 i en öppen, singel-center, engångsdos- överkorsningsstudie. Blodprover togs på de friska vuxna studiedeltagarna för analys av farmakodynamik⁷ före och efter intag av läkemedlet. Area under koncentrationstidskurvan (AUC) och maximala serumkoncentrationen som läkemedlet uppnår (C_{max}) studerades. AUC beskriver hur mycket av läkemedelssubstansen som upptas ur preparatet och C_{max} anger hur snabbt upptagningen sker.

Tabell 1 Sammanfattning över bioekvivalensstudien

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
Fagiolini et al, 2024 [12]	Öppen, singel-center, engångsdos- överkorsningsstudie mellan Brintellix orala droppar (20 mg/ml) och Brintellix tabletter (20 mg)	Aktiv kontroll (Brintellix tabletter)	Friska frivilliga (1:1) fick orala droppar dag 1 och tabletter dag 29 och vice versa i andra armen. 25 friska frivilliga slutförde studien.	Brintellix orala droppar är bioekvivalent med Brintellix -tabletter.

Resultat

Den genomsnittliga AUC_{0-72h} och C_{max} för vortioxetin 20 mg orala droppar visade sig vara bioekvivalent med den omedelbara frisättningen av vortioxetin 20 mg tablett, med det uppskattade förhållandet AUC_{0-72h} (1,06; 90 % konfidensintervall (KI): 1,03–1,10) och C_{max} -förhållande (1,01; 90 % KI: 0,97–1,05) inom det förutbestämda bioekvivalensintervallet 0,8–1,25. Studien visade därmed att Brintellix orala droppar har en likartad klinisk nytta och är bioekvivalent med Brintellix tabletter.

En liknande andel av deltagarna rapporterade biverkningar i varje studiearm, men ett högre antal biverkningar rapporterades hos deltagare som fick 20 mg orala droppar jämfört med 20

⁴ Sammanfattande begrepp för symtom (uppkördhet efter maten, tidig mättnadskänsla, smärta eller brännande känsla lokaliserad till övre maggropen) som antas ha sitt ursprung i magsäcken eller tolvfingertarmen

⁵ Klåda

⁶ Överdriven svettning

⁷ Hur ett läkemedel utlöser en biologisk effekt i kroppen

mg tablett. Illamående var den vanligaste biverkningen i båda studiearmarna och förekom hos 23 procent av deltagarna som fick 20 mg orala droppar och 16 procent av dem som fick 20 mg tablett.

Studiens författare konstaterar att de orala dropparna har kliniska fördelar jämfört med en tablett, såsom precisare dosering och enklare administrering. Dessa resultat måste ses mot bakgrund av antalet få friska deltagare och användningen av en engångsdos och beskrivande statistik som rapporteras, vilket innebär att det inte är möjligt att dra säkra slutsatser om den statistiska signifikansen av eventuella skillnader i säkerhetsprofilen för varje beredningsform.

Klinisk praxis utifrån en RWE-studie

Hochstrasser och medförfattare [13] har undersökt effekten och tolerabiliteten av vortioxetin orala droppar i klinisk praxis i Schweiz.

Metod

Denna post-hoc analys av en 8-veckors icke-interventionell, multicenter, prospektiv studie genomfördes för att bedöma effekten, doseringsmönstret och tolerabiliteten hos patienter med egentlig depression som påbörjade behandling med vortioxetin orala droppar jämfört med tabletter. Det primära effektmåttet var förändring av depressiva symtom enligt MADRS. Patienter som påbörjade behandling med vortioxetin-tabletter jämfördes med patienter som påbörjade behandling med vortioxetin orala droppar, med avseende på följande aspekter: patientdemografi, kliniska egenskaper, titrering, dosering, klinisk effekt, funktion, säkerhet och tolerabilitet.

Resultat

Studien inkluderade 225 patienter, varav 60 patienter (26,7 procent) påbörjade behandling med orala droppar. Patienter som insjuknade i depression för första gången blev behandlade med orala droppar oftare (65 procent med orala droppar jämfört med 46 procent med tabletter, $p < 0,05$). Hos dessa patienter påbörjades behandling med orala droppar tidigare under sjukdomsförloppet än hos patienter som påbörjade behandling med tabletter (genomsnittlig duration av depressionen var 2,9 månader med orala droppar jämfört med 4,8 månader med tabletter, $p < 0,05$). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i svårighetsgrad av depressionen vid baslinjen mellan grupperna (summan av MADRS-domänerna: 34,8 för patienter på orala droppar jämfört med 34,0 för patienter på tabletter).

Bland de patienter som påbörjade behandling med orala droppar var det dock fler som kliniskt bedömdes vara allvarligt deprimerade (41,7 procent med orala droppar jämfört med 26,7 procent med tabletter). Patienter som påbörjade behandling med droppar ökade dosen betydligt tidigare än patienter som började med tabletter. Den genomsnittliga förbättringen av summan av MADRS-domänerna under 8 veckor var likartad mellan grupperna (-22,7 poäng för patienter på orala droppar jämfört med -21,9 poäng för patienter på tabletter, $p=0,66$). Svansfrekvensen var 80,0 procent och 69,3 procent för orala droppar respektive tabletter, utan någon statistiskt signifikant skillnad ($p=0,13$). Förbättringen av funktionen inom områdena kognition, yrkesmässiga, familjemässiga och sociala aktiviteter, fysiskt välbefinnande och livskvalitet var likartad mellan grupperna. Biverkningar rapporterades hos 30,3 procent av patienterna som påbörjade behandling med tabletter och 8,3 procent som påbörjade behandling med orala droppar.

Sammanfattningsvis visade studien att behandlingsinitiering med vortioxetin orala droppar möjliggör individualiserad dositering. Jämfört med vortioxetin-tabletter sågs ingen signifikant skillnad i effekt på depressiva symtom. Högre doser av vortioxetin uppnåddes i allmänhet tidigare i behandlingsförloppet när patienterna påbörjade behandling med orala droppar [13].

TLV:s diskussion

TLV bedömer att patientpopulationerna i de inkluderade studierna är väl matchade med avseende på kliniskt relevanta variabler som hör till egentlig depression. TLV konstaterar även att de direkt jämförande studierna uppnår hög evidensgrad avseende studiedesign, inklusionskriterier och definition av effektmått.

Sammanfattningsvis kan resultaten av dessa direkt jämförande studier anses stödja påståendet om effekt i denna patientgrupp, men kan inte användas för att hävda effekt av vortioxetin hos behandlingsresistenta patienter.

TLV bedömer att de effektmått som använts i studierna företaget hänvisar till är kliniskt relevanta. TLV bedömer att de sammantagna resultaten från den redovisade bioekvivalensstudien utgör tillräcklig evidens för att kunna anta att det inte föreligger kliniskt relevanta effektskillnader mellan Brintellix tabletter och Brintellix orala droppar vid behandling av patienter med egentlig depression. Även enligt RWE-studie sågs ingen signifikant skillnad i effekt på depressiva symtom mellan orala droppar och tabletter.

Enligt tidigare TLV-beslut har SSRI-preparatet sertralin och SNRI-preparatet venlafaxin bedömts vara relevanta jämförelsealternativ till Brintellix tabletter. Brintellix har då uppfyllt förutsättningarna för att ingå i läkemedelsförmånerna.

Det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och god överförbarhet till den avsedda patientgruppen.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer, i likhet med EMA, att vortioxetin har statistiskt signifikant bättre effekt än placebo i nio pivotala kliniska korttidsstudier (6–8 veckor) med avseende på det primära effektmåttet svårighetsgrad av depression mätt med MADRS eller HAM-D24-skalan, hos patienter med egentlig depression. Dessa studier inkluderar även en direkt jämförelse mellan vortioxetin med placebo- och aktiv kontroll i en studie med patienter som är ≥ 65 år. Även långtidseffekten (52 veckor) av vortioxetin har studerats i fyra av dessa studier.

TLV bedömer att Brintellix orala droppar (20 mg/ml) har jämförbar effekt med Brintellix tabletter (20 mg). TLV:s bedömning baseras på det underlag som ligger till grund för EMA:s godkännande och som bland annat innehåller en bioekvivalensstudie.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Brintellix tabletter jämförs mot läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar. Detta med anledning av att företaget antar att den orala dropplösningen är bioekvivalent med Brintellix tabletter [12]. Företagets analys innefattar vuxna patienter med egentlig depression som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen. Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar jämförs med Brintellix tabletter i styrkorna 5 mg och 10 mg.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Brintellix tabletter och relevant jämförelsealternativ Brintellix orala droppar, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering/administrering

Brintellix-tabletter och orala droppar

Startdos och rekommenderad dos för Brintellix är 10 mg en gång dagligen till vuxna under 65 år, enligt produktresumé. Beroende på patientens individuella svar kan dosen ökas till maximalt 20 mg en gång dagligen eller minskas till minst 5 mg en gång dagligen.

Den lägsta effektiva dosen om 5 mg en gång dagligen ska alltid användas som startdos hos patienter ≥ 65 år, enligt produktresumé. Försiktighet rekommenderas när patienter ≥ 65 år behandlas med doser över 10 mg en gång dagligen.

Efter att de depressiva symtomen har försvunnit rekommenderas behandling i minst sex månader för att bibehålla det antidepressiva svaret.

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

Brintellix orala droppar

Ansökt pris för Brintellix orala droppar är 342,48 kronor (AUP) för en förpackning om 15 ml oral lösning i styrkan 20 mg/ml, se Tabell 2.

Jämförelsealternativ (Brintellix tabletter)

Fastställt pris för Brintellix tabletter är 234 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter i styrkan 5 mg, 1 138 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter i styrkan 10 mg, 1 547 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter i styrkan 15 mg och 1 864 kronor (AUP) för en förpackning om 98 tabletter i styrkan 20 mg, se Tabell 2.

Tabell 2: Kostnader för läkemedlet, SEK, AUP

Läkemedel	Styrka	Förp. stl.	Pris per förp.
Brintellix orala droppar	20 mg/ml	15 ml	342,48 kr
Brintellix tabletter	5 mg	28 st	233,91 kr
	10 mg	98 st	1 138,13 kr
	15 mg	98 st	1 546,71 kr
	20 mg	98 st	1 864,39 kr

TLV:s diskussion

Det inte finns någon rekommenderad underhållsdosering i produktresumé för Brintellix orala droppar och Brintellix tabletter. Startdosen är antingen 5 mg eller 10 mg. Sedan kan dositering ske, uppåt till maximalt 20 mg eller neråt till 5 mg. I företagets kostnadsjämförelse jämförs Brintellix orala droppar i dosen 5 mg och 10 mg med Brintellix tabletter i styrkorna 5 och 10 mg.

TLV har tillfört förskrivningsdata från Concise⁸ av Brintellix tabletter till ärendet. Brintellix orala droppar och Brintellix tabletter har enbart indikationen för egentlig depression vilket innebär att all förskrivningsdata i Concise är kopplat till egentlig depression. Av förskrivningsdata framgår det att Brintellix tabletter i styrka 15 mg och 20 mg också användas i stor utsträckning i Sverige (se Tabell 3). Mot denna bakgrund anser TLV att det är rimligt att inkludera alla styrkor i TLV:s kostnadsjämförelse. I TLV:s kostnadsjämförelse viktas läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar och Brintellix tabletter baserat på förskrivningsdata från Concise.

Enligt produktresumén rekommenderas behandling i minst sex månader efter att de depressiva symtomen har försvunnit för att bibehålla det antidepressiva svaret. Mot bakgrund av detta anser TLV att det är relevant att jämföra 98 förpackningen av tabletterna, eftersom 28 förpackningen kan antas vara en startförpackning. Vidare noterar TLV att det saknas storförpackning (98 tabletter) i styrkan 5 mg. TLV utgår därför från startförpackning (28 tabletter) för Brintellix tabletter i styrkan 5 mg.

Tabell 3: Antal förskrivna förpackningar (28 st samt 98 st), Concise (2024), st

Läkemedel	Styrka	Antal förp. (st)	Förskrivningsandel (%)
Brintellix tabletter	5 mg	39 946 st	31,00%
	10 mg	50 660 st	39,31%
	15 mg	15 979 st	12,40%
	20 mg	22 275 st	17,29%

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att inkludera alla styrkor av Brintellix tabletter samt vikta deras priser enligt förskrivningsdata i TLV:s kostnadsjämförelse. Detta eftersom underhållsdoseringen varierar under behandlingsperioden beroende på individuella behov, vilket styrks av förskrivningsdata.

⁸ Concise är försäljningsdatabasen.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 TLV:s kostnadsjämförelse

Mot bakgrund av att den kliniska effekten för Brintellix orala droppar bedöms vara jämförbar med Brintellix tabletter utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs den viktade läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar med den viktade läkemedelskostnaden av Brintellix tabletter för alla styrkor (5 mg, 10 mg, 15 mg och 20 mg). Detta eftersom underhållsdosering kan variera under behandlingsperioden.

TLV antar att övriga vårdkostnader, utöver läkemedelskostnader, är desamma för Brintellix orala droppar och Brintellix tabletter och inkluderar därför inte dessa i analysen.

Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 4.

Tabell 4: TLV:s kostnadsjämförelse mellan Brintellix-oral droppar (vortioxetin) och Brintellix-tabletter (vortioxetin), SEK (AUP)

Läkemedel	Styrka	Förp. stl.	Pris per förp.	Dose-ring	Kostnad per patient och dag	Kostnad per patient och år*	Förskrivning-sandel
Brintellix-oral droppar	20 mg/ml	15 ml	342,48 kr	5 mg dagligen	5,71 kr	2 084,85 kr	31%
Brintellix-tabletter	5 mg	28 st	233,91kr		8,35 kr	3 049,84 kr	
Brintellix-oral droppar	20 mg/ml	15 ml	342,48 kr	10 mg dagligen	11,42 kr	4 169,69 kr	39%
Brintellix-tabletter	10 mg	98 st	1 138,13 kr		11,61 kr	4 240,55 kr	
Brintellix-oral droppar	20 mg/ml	15 ml	342,48 kr	15 mg dagligen	17,12 kr	6 254,54 kr	12%
Brintellix-tabletter	15 mg	98 st	1 546,71 kr		15,78 kr	5 763,65 kr	
Brintellix-oral droppar	20 mg/ml	15 ml	342,48 kr	20 mg dagligen	22,83 kr	8 339,39 kr	17%
Brintellix-tabletter	20 mg	98 st	1 864,39 kr		19,02 kr	6 947,06 kr	
Viktad kostnad Brintellix orala droppar							4 502,72 kr
Viktad kostnad Brintellix tabletter							4 528,16 kr

*Baserat på 365,25 dagar

TLV:s diskussion

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar är lägre än Brintellix tabletter i styrkan 5 mg och 10 mg medan läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar är högre än Brintellix tabletter i styrkan 15 mg och 20 mg. TLV:s viktade kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar är lägre än Brintellix tabletter.

Vid en sammanvägd bedömning av alla förpackningar så är den viktade läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar lägre än den viktade läkemedelskostnaden för Brintellix tabletter. TLV anser därför att kostnaden för Brintellix orala droppar är rimlig.

TLV:s bedömning: TLV:s kostnadsjämförelse visar att den viktade läkemedelskostnaden för Brintellix orala droppar är lägre än Brintellix tabletter.

8.1.1 Osäkerhet i resultaten

TLV konstaterar att om Brintellix tabletter i 15 och 20 mg används i högre utsträckning än det TLV antagit i sin kostnadsjämförelse kan kostnaden för Brintellix orala droppar överstiga kost-

naden för Brintellix tabletter. TLV anser dock att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är låg, eftersom data från Concise visar att majoriteten av patienter doserar 5 eller 10 mg.

TLV:s bedömning: TLV bedömer osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen som låg eftersom TLV:s kostnadsjämförelse baseras på förskrivningsdata från Concise.

8.2 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att kostnaden för användning av Brintellix-droppar är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast för patienter som provat, men inte uppnått behandlingsmålen med minst ett antidepressivt läkemedel och avbrutit behandlingen. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

- [1] Läkemedelsverket. "Depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna - behandlingsrekommendation: Information från Läkemedelsverket." www.lakemedelsverket.se/depression-angest (accessed April 11, 2025).
- [2] Socialstyrelsen. "Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom." <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-4-7339.pdf> (accessed April 11, 2025).
- [3] E. Alvarez, V. Perez, M. Dragheim, H. Loft, and F. Artigas, "A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder," (in eng), *Int J Neuropsychopharmacol*, vol. 15, no. 5, pp. 589-600, Jun 2012, doi: 10.1017/s1461145711001027.
- [4] J. P. Boulenger, H. Loft, and C. K. Olsen, "Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder," (in eng), *Int Clin Psychopharmacol*, vol. 29, no. 3, pp. 138-49, May 2014, doi: 10.1097/yic.000000000000018.
- [5] P. L. Jacobsen, A. R. Mahableshwarkar, M. Serenko, S. Chan, and M. H. Trivedi, "A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder," (in eng), *J Clin Psychiatry*, vol. 76, no. 5, pp. 575-82, May 2015, doi: 10.4088/JCP.14m09335.
- [6] N. Henigsberg, A. R. Mahableshwarkar, P. Jacobsen, Y. Chen, and M. E. Thase, "A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder," (in eng), *J Clin Psychiatry*, vol. 73, no. 7, pp. 953-9, Jul 2012, doi: 10.4088/JCP.11m07470.
- [7] C. Katona, T. Hansen, and C. K. Olsen, "A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder," (in eng), *Int Clin Psychopharmacol*, vol. 27, no. 4, pp. 215-23, Jul 2012, doi: 10.1097/YIC.ob013e3283542457.
- [8] J. P. Boulenger, H. Loft, and I. Florea, "A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder," (in eng), *J Psychopharmacol*, vol. 26, no. 11, pp. 1408-16, Nov 2012, doi: 10.1177/0269881112441866.
- [9] D. S. Baldwin, T. Hansen, and I. Florea, "Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder," (in eng), *Curr Med Res Opin*, vol. 28, no. 10, pp. 1717-24, Oct 2012, doi: 10.1185/03007995.2012.725035.
- [10] M. Y. Alam, P. L. Jacobsen, Y. Chen, M. Serenko, and A. R. Mahableshwarkar, "Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study," (in eng), *Int Clin Psychopharmacol*, vol. 29, no. 1, pp. 36-44, Jan 2014, doi: 10.1097/yic.000000000000010.
- [11] FASS. "Produktresumé Brintellix." <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20120924000109> (accessed April 24, 2025).
- [12] A. Fagiolini, M. Adair, K. Buchberg Petersen, J. Areberg, and M. C. Christensen, "Clinical benefits and bioequivalence of vortioxetine oral drop solution versus oral tablets," (in eng), *J Psychopharmacol*, vol. 38, no. 2, pp. 156-161, Feb 2024, doi: 10.1177/02698811231216320.
- [13] B. H. Hochstrasser, G. Baumann, A. Bose, R. Adair, M. Sousek, A. and Kammerer, M., "Effectiveness and tolerability of vortioxetine oral drops versus oral tablets in major depressive disorder – an analysis of a real-world cohort study in Switzerland," 2023.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.