



Refusjonsrapport – Cymbalta til behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati hos voksne

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for duloksetin (Cymbalta) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati hos voksne
Behandling av depressive episoder
Behandling av generalisert angstlidelse

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Symptomatisk behandling av kroniske sterke smerter ved perifer diabetisk nevropati med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne

Refusjonskode ICPC/ICD: -71

Refusjon er søkt for duloksetin (Cymbalta) som andrelinjebehandling etter amitriptylin.

Bakgrunn:

Diabetiske nevropatier er en hyppig forekommende senkomplikasjon av diabetes. Det er to hovedtyper av manifestasjoner av nevropatien; sensibilitetstap og smerter. Vanlige kjennetegn på smerten er at den føles brennende, verkende, prikkende eller som elektriske støt. Smerter utløst ved normalt smerteløse stimuli er vanlig, likeledes kramper i føttene.

Eksisterende behandlingsretningslinjer basert på kliniske studier anbefaler bruk av trisykliske antidepressiva, gabapentin, pregabalin og duloksetin (SNRI) til behandling av smertefull diabetisk nevropati. Det finnes på det nåværende tidspunkt ingen studier som sammenligner duloksetin direkte med andre medikamentelle behandlingsalternativer.

Resultat:

For å vise kostnadseffektivitet av duloksetin har søker valgt å utføre en kostnadsminimeringsanalyse. Her sammenlignes kun legemiddelkostnadene ved de ulike behandlingsalternativene. I analysen antas det at amitriptylin vil være førstelinjebehandling for alle pasienter, og duloksetin sammenlignes med gabapentin som alternativ andrelinjebehandling.

På grunn av manglende dokumentasjon er det knyttet usikkerhet til likhet i effekt og sikkerhet for duloksetin og gabapentin. Legemiddelverket mener likevel basert på tilgjengelig dokumentasjon at det er grunnlag for å anta at effekt og sikkerhet av duloksetin og gabapentin ved behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati er sammenlignbar. Med dagens priser er det sannsynlig at behandlingstekstnadene for

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

duloksetin ligger på samme nivå som for gabapentin. Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at det er sannsynlighetsovervekt for at duloksetin representerer en like kostnadseffektiv behandling som gabapentin ved denne indikasjonen. En forutsetning for kostnadseffektiviteten er at duloksetin blir alternativ andrelinjebehandling til gabapentin, og at amitriptylin er førstevalgsbehandling. For å sikre at det ikke blir en utglidning i forhold til behandlingsrekkefølge har Legemiddelverket valgt å knytte refusjonsvilkår til duloksetin.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for duloksetin (Cymbalta) etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Symptomatisk behandling av kroniske sterke smerter ved perifer diabetisk nevropati med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-71	Kroniske, sterke smerter		111, xx*	-71	Kroniske, sterke smerter	111, xx*
<u>Vilkår:</u>						
111	Smerteanalyse skal være utført, og dokumenteres i journal. Det skal brukes et validert verktøy for diagnostikk, vurdering av smertegrad og evaluering av effekt av legemiddeltiltak.					
xx*	Refusjon ytes kun til pasienter som har forsøkt trisyklisk antidepressivum (TCA) med utilstrekkelig effekt og/eller uakseptable bivirkninger. Det er ikke et krav at TCA må forsøkes først dersom tungtveiende medisinske grunner taler mot slik bruk. Dette skal begrunnes i journal.					

* Refusjonsvilkårsnummer fastsettes ved ikrafttredelse

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	4
4	BEHANDLING MED DULOKSETIN (CYMBALTA)	5
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DULOKSETIN (CYMBALTA)	5
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	5
5.2	KOSTNADSMINIMERINGSANALYSEN	6
5.2.1	<i>Legemiddelverkets vurdering av analysen</i>	7
5.2.2	<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	8
6	KONKLUSJON	9
7	REFERANSER	10

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Eli Lilly Norge AS
Preparat:	Cymbalta
Virkestoff:	Duloksetin
Indikasjon:	Behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati hos voksne
ATC-nr:	N06AX21
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 03-07-2008
	Saksbehandling startet: 10-07-2008
	Opphold i saksbehandlingen: 65 dager
	Vedtatt fattet: 06-02-2009
	Saksbehandlingstid: 146 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Diabetiske nevropatier er en hyppig forekommende senkomplikasjon av diabetes. Det er usikkert hvordan og hvorfor nevropati oppstår ved diabetes, men det er bred enighet om at en kombinasjon av forskjellige metabolske og mikrovaskulære mekanismer spiller inn. Risikofaktorer som er funnet i studier er sykdomsvarighet, dårlig blodsukkerkontroll og høyde. Andre mer usikre faktorer er høy alder, hypertensjon, hypoinsulinemi og dyslipidemi. Det er to hovedtyper av manifestasjoner av nevropatien; sensibilitetstap og smerter. Vanlige kjennetegn på smerten er at den føles brennende, verkende, prikkende eller som elektriske støt. Smerter utløst ved normalt smerteløse stimuli er vanlig, likeledes kramper i føttene.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Hovedelementene i behandlingen av diabetisk nevropati er god blodsukker kontroll, forebygging av fotsår og adekvat smertebehandling. De aller fleste med nevropatiske smerter vil ha nytte av medikamentell behandling.

Eksisterende behandlingsretningslinjer [1-5] basert på kliniske studier anbefaler bruk av trisykliske antidepressiva (TCA), gabapentin, pregabalin og duloksetin til behandling av smertefull diabetisk nevropati. TCA anbefales generelt som førstevalg grunnet kostnads- og/eller effekthensyn. Som andrevalg anbefales gabapentin, duloksetin eller pregabalin. I Norge er det i dag kun amitriptylin (Sarotex) av registrerte TCA som har godkjent indikasjon for smertebehandling.

4 BEHANDLING MED DULOKSETIN (CYMBALTA)

Duloksetin er en kombinert serotonin (5-HT) og noradrenalin (NA) reopptakshemmer (SNRI). Den smertehekkende virkningen av duloksetin antas å være resultat av potensieringen av nedadgående hekkende smerteveier i det sentrale nervesystem.

Effekten av duloksetin ved behandling av diabetisk nevropatisk smerte ble påvist i 2 randomiserte, dobbelt-blindede placebokontrollerte studier med fast dose og varighet på 12 uker hos voksne som hadde hatt diabetisk nevropatisk smerte i minst 6 måneder. Pasienter som tilfredsstilte diagnostiske kriterier for depressiv sykdom ble ekskludert i disse studiene. Primært effektmål var ukentlig gjennomsnitt for 24-timers smerte. Begge studiene viste en signifikant reduksjon av smerten sammenliknet med placebo, for duloksetin 60 mg en gang daglig og 60 mg to ganger daglig. Hos noen pasienter kunne effekten ses i den første behandlingsuken. Forskjellen i gjennomsnittlig forbedring mellom de to aktive behandlingsarmene var ikke signifikant.[6]

Det finnes på det nåværende tidspunkt ingen studier som sammenligner duloksetin direkte med andre medikamentelle behandlingalternativer. Det er derfor begrenset mulighet for å si noe relativt sikkert om behandlingseffekt og sikkerhet av duloksetin sammenliknet amitriptylin, gabapentin eller pregabalin. Systematiske oversikter av kliniske studier og indirekte sammenligninger av disse indikerer imidlertid at effekten på smertereduksjon er sammenliknbar for de fire preparatene [7-9]. En nylig publisert metaanalyse utført av kanadiske myndigheter (CADTH) viste ulikheter i responsrate, men disse var ikke statistisk signifikant forskjellige legemidlene i mellom [9]. Finnerup et al. har foreslått en behandlingalgoritme basert på en indirekte sammenlikning av legemidlene på grunnlag av resultater fra kliniske studier [8]. Her anbefales TCA, SNRI og gabapentin/pregabalin som førstelinjebehandling. Bivirkningsprofilene til legemidlene er ulike, og det er ulike typer av bivirkninger som dominerer. Valg av legemiddel vil derfor kunne variere grunnet individuell variasjon i risiko for bivirkninger. To oversiktartikler har brukt NNH (number needed to harm) for å forsøke å sammenligne preparatene når det gjelder sikkerhet [7, 8]. Artiklene viser at preparatene har litt ulik sikkerhetsprofil, men at på sikkerhetsmålet NNH ligger de i samme område. NNH er et samlet mål på sikkerhet og er definert som antall pasienter som må behandles for at en pasient skal trekke seg fra studien grunnet bivirkninger

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DULOKSETIN (CYMBALTA)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

For å vise kostnadseffektivitet av duloksetin har søker valgt å utføre en kostnadsminimeringsanalyse fremfor å lage en fullstendig kostnadseffektivitetsanalyse med helseøkonomisk modell. Her sammenlignes kun legemiddelkostnadene ved de ulike behandlingalternativene. I analysen antas det at amitriptylin vil være førstelinjebehandling for alle pasienter. I dagens situasjon vil gabapentin være andrelinjebehandling, da

refusjonsvilkår for pregabalin er at gabapentin skal være forsøkt først. Duloksetin sammenlignes med gabapentin som alternativ andrelinjebehandling i analysen. Tramadol og oksykodon er også inkludert i analysen, men siden dette er vanedannende smertestillende legemidler er disse ikke alternativer til andrelinjebehandling, men vil først komme inn senere i behandlingsforløpet.

Valg av kostnadsminimeringsanalyse begrunnes med at det ikke finnes direkte sammenlignende studier mellom duloksetin og de andre behandlingsoalternativene. Og for de andre legemidlene seg i mellom finnes det sparsomt med dokumentasjon. Videre har søker utført en metaanalyse av duloksetin, gabapentin og pregabalin som konkluderer med statistisk ikke-signifikante forskjeller i primært effektmål og frafall grunnet bivirkninger, og non-inferiority når det gjelder sammenlignbare bivirkninger. I tillegg henvises det til at både NICE (National Institute for Clinical Excellence) og CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) har konkludert med at på det nåværende tidspunkt vil en sammenligning av behandlingsokostnader være tilstrekkelig ved valg mellom behandlingsoalternativene [1, 9].

5.2 Kostnadsminimeringsanalysen

Som nevnt over forutsettes det i analysen at amitriptylin er førstelinjebehandling og at duloksetin er alternativ andrelinjebehandling til gabapentin, og sammenlignes med denne primært. I analysen er også pregabalin, tramadol og oksykodon inkludert. Dosene i analysen er basert på gjennomsnittlige doser fra kliniske studier. Disse overensstemmer hovedsaklig med anbefalte doser angitt i preparatomtalene til legemidlene. Det er kun oppgitt én gjennomsnittlig dose for hvert av legemidlene og årsokostnad ved denne dosen. Dette gir følgende tabell (gjengivelse fra refusjonsoøknaden):

Treatments	Average Target Dosing	Cost pr. Year (NOK)	Diff. From DUL
AMI (amitriptylin)	75 mg q.d.	836,58	-3 913,63
DUL (duloksetin)	60 mg q.d.	4 750,21	0
GBN (gabapentin)	2700 mg/day t.i.d.	6 016,48	1 266,27
PGN (pregabalin)	450 mg/day b.i.d.	13 953,59	9 203,38
TRA (tramadol)	300 mg/day t.i.d.	1 285,20	N/A
OXY (oksykodon)	40 mg/day	5670	N/A

Søker angir følgende usikkerhetsmomenter ved analysen som kan påvirke de ulike legemidlene i ulik grad; legemiddelpriser og dosevariasjon. Når det gjelder legemiddelpriser vil patentutløp kunne føre til generisk konkurranse og dermed lavere priser. Men av legemidlene i analysen er det kun duloksetin og pregabalin som ennå har patentbeskyttelse. Når det gjelder doseøkning av duloksetin for å oppnå bedre respons mener søker dette er lite trolig at vil skje. Dette begrunnes med at studier ikke har vist statistisk signifikant forskjell på effektmål mellom duloksetin én og to ganger daglig.

5.2.1 Legemiddelverkets vurdering av analysen

Valg av kostnadsminimeringsanalyse skal vanligvis skje ved sammenlikning av tiltak som gir samme resultat [10]. 'Samme resultat' innbefatter også bivirkningsprofil, noe som forekommer forholdsvis sjelden. Selv om man i dette tilfellet ikke kan vise direkte til samme resultat når det gjelder effekt og bivirkninger for legemidlene mener Legemiddelverket det er sannsynlighetsovervekt for at tiltakene er så like at kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes.

Dette baseres på tilgjengelig dokumentasjon på systematiske oversikter av kliniske studier på de aktuelle legemidlene og retningslinjer for behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati, evt. nevropatisk smerte [1, 4, 5, 7-9]. Kanadiske myndigheter (CADTH) har nylig publisert en metaanalyse av legemidler brukt ved nevropatiske smerter. Denne konkluderer med at forskjellene i responsrate ikke var statistisk signifikante mellom TCA, SNRI og antiepileptika [9]. Med hensyn på *effekt* anbefaler retningslinjer TCA, duloksetin (SNRI) og gabapentin/pregabalin på lik linje i behandlingen av nevropatisk smerte. Blant annet anbefaler International Association for the Study of Pain (IASP) trisykliske antidepressiva, SNRI, gabapentin/pregabalin og topikal lidokain som førstelinjebehandling ved nevropatisk smerte [5]. Denne anbefalingen baserer seg på tilgjengelig dokumentasjon over effekt og sikkerhet. Legemiddelverket har også sett på metaanalysen utarbeidet av søker som konkluderer med ikke-signifikante forskjeller på effekt- og sikkerhetsmål. Denne ser ut til å være utført etter vanlige krav til metaanalyser. En usikkerhet ved den er at den ikke er publisert og har dermed heller ikke gjennomgått en fagfellevurdering.

Når det gjelder dosering av de ulike legemidlene i analysen, har flere av disse relativt store doseringsområder som benyttes i klinisk praksis. Det kan derfor være interessant å inkludere hele doseringsspennet i kostnadssammenlikningen av legemidlene. Tramadol og oksykodon utelates siden dette er sterkere vanedannende smertestillende som ikke er relevante sammenligningsalternativer for duloksetin. Vi får da følgende tabell (med oppdaterte priser):

Behandling	Doseringsområde (per dag)	Kostnad per år (AUP) Priser per 1. jan 2009
Amitriptylin	50-100 mg	551 - 1 102
Duloksetin	60-(120) mg	4 709 – (9 418)
Gabapentin (original)	1800-3600 mg	3 982 – 7 965
Gabapentin (rimeligste generika)	1800-3600 mg	2 422 – 4 844
Pregabalin	150-600 mg	6 015 - 12 830

Av tabellen over ser vi at behandling med amitriptylin har et langt lavere kostnadsnivå per år enn for de andre legemidlene. For at det skal være mulig å vise duloksetins kostnadseffektivitet ved en kostnadsminimeringsanalyse er det derfor en forutsetning at amitriptylin er førstelinjebehandling og at duloksetin ikke blir et alternativ til denne.

Når det gjelder dosering av duloksetin er det angitt i preparatomtalen at noen pasienter kan ha nytte av høyere doser enn 60 mg, og at denne kan økes opp til maksimalt 120 mg. Søker mener vanligste brukte dose er og vil være 60 mg, både basert på data om bruk, men også resultater fra kliniske studier. Dette har Legemiddelverket grunn til å tro medfører riktighet etter kontakt med det kliniske miljø. Vi kan på bakgrunn av dette anta at kostnaden for duloksetin per pasient per år ligger i den nedre delen av intervallet i tabellen over. Denne vil da være sammenlignbar med det kostnadsnivået originalpreparatet av gabapentin ligger på per pasient per år. Ser man på kostnaden for rimeligste generika av gabapentin vil den ligge på et lavere kostnadsnivå enn duloksetin per pasient per år. Det antas for begge at gjennomsnittlig dosering av gabapentin vil ligge i midtområdet av intervallet i tabellen over. Det er imidlertid bare en generika leverandør som har det laveste kostnadsnivået, og denne kan per i dag ikke betjene hele markedet. Ved sammenligning mot duloksetin må vi derfor ta utgangspunktet i kostnadsnivået for originalpreparatet av gabapentin, da det er dette nivået de fleste leverandører tilbyr i dag.

5.2.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

På grunn av manglende dokumentasjon er det knyttet usikkerhet til likhet i effekt og sikkerhet for duloksetin og gabapentin. Legemiddelverket mener likevel basert på dokumentasjonen over at det er grunnlag for å anta at effekt og sikkerhet av duloksetin og gabapentin ved behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati er sammenlignbare. Med dagens priser er det sannsynlig at behandlingstkostnadene for duloksetin ligger på samme nivå som for gabapentin. Da vi ikke har eksakte tall for hvilken dosering som er den mest brukte for de to preparatene er det knyttet en viss usikkerhet til dette.

Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at det er sannsynlighetsovervekt for at duloksetin representerer en like kostnadseffektiv behandling som gabapentin ved denne indikasjonen. En forutsetning for kostnadseffektiviteten er at duloksetin blir alternativ andrelinjebehandling til gabapentin, og at amitriptylin er førstevalgsbehandling. Duloksetin vil sannsynligvis ikke være et kostnadseffektivt alternativ til amitriptylin. For å sikre at det ikke blir en utglidning i forhold til behandlingsrekkefølge har Legemiddelverket valgt å knytte refusjonsvilkår til duloksetin.

6 KONKLUSJON

På grunn av manglende dokumentasjon er det knyttet usikkerhet til likhet i effekt og sikkerhet for duloksetin og gabapentin. Legemiddelverket mener likevel basert på tilgjengelig dokumentasjon at det er grunnlag for å anta at effekt og sikkerhet av duloksetin og gabapentin ved behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati er sammenlignbar. Med dagens priser er det sannsynlig at behandlingskostnadene for duloksetin ligger på samme nivå som for gabapentin. Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at det er sannsynlighetsovervekt for at duloksetin representerer en like kostnadseffektiv behandling som gabapentin. En forutsetning for kostnadseffektiviteten er at duloksetin blir alternativ andrelinjebehandling til gabapentin, og at amitriptylin er førstevalgsbehandling.

Legemiddelverket har vedtatt å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for duloksetin (Cymbalta) etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Symptomatisk behandling av kroniske sterke smerter ved perifer diabetisk nevropati med betydelig redusert livskvalitet og funksjonsevne						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-71	Kroniske, sterke smerter		111, xx	-71	Kroniske, sterke smerter	111, xx
<u>Vilkår:</u>						
111	Smerteanalyse skal være utført, og dokumenteres i journal. Det skal brukes et validert verktøy for diagnostikk, vurdering av smertegrad og evaluering av effekt av legemiddeltiltak.					
xx	Refusjon ytes kun til pasienter som har forsøkt trisyklisk antidepressivum (TCA) med utilstrekkelig effekt og/eller uakseptable bivirkninger. Det er ikke et krav at TCA må forsøkes først dersom tungtveiende medisinske grunner taler mot slik bruk. Dette skal begrunnes i journal.					

Statens legemiddelverk, 06-02-2009

Kristin Svanqvist (e.f.)
fungerende seksjonssjef

Berte Hedding
saksbehandler

7 REFERANSER

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions, *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update)*. 2008, London: Royal College of Physicians.
2. Johannessen T., L.I., Arntzen K. J., Johannessen M., Johannessen T. A., *Norsk Elektronisk Legehåndbok*. 2007.
3. Läkemedelsverket, *Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta – Behandlingsrekommendation*. Information från Läkemedelsverket, 2007. **2007**(6).
4. Attal N., C.G., Haanpaa M., Hansson P., Jensen TS., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P., *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. European Journal of Neurology, 2006. **13**(11): p. 1153-69.
5. Dworkin, R.H., et al., *Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations*. Pain, 2007. **132**(3): p. 237-251.
6. Legemiddelverket, *Preparatomtale Cymbalta 60 mg*. 2008.
7. Finnerup N. B., O.M., McQuay H. J., Jensen T. S., Sindrup S. H., *Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal*. Pain, 2005. **118**(3): p. 289-305.
8. Finnerup N.B., O.M., Jensen T.S., Sindrup S.H., *An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain*. Medscape General Medicine, 2007. **9**(2).
9. CADTH. *Common Drug Review - CEDAC final recommendation and reasons for recommendation*. 2009 [cited 27.01.2009]; Available from: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Cymbalta-DPN_August-14-2008.pdf.
10. Statens legemiddelverk *Retningslinjer til refusjonssøknad*. 2009 [cited 30.01.2009]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16509.aspx?filterBy=CopyToIndustry.