



Refusjonsrapport – duloksetin til behandling av depressive episoder

Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon/bakgrunn	1
1.2 Eksisterende behandlingsmuligheter	2
2. Behandling med duloksetin	3
2.1 Effekt	3
2.2 Eli Lillys innsendte kliniske dokumentasjon	5
3. Legemiddeløkonomisk analyse av duloksetin	7
3.1 Modeller og metoder i Eli Lillys analyse	7
3.2 Helseeffekter. Kvalitetsjusterte leveår, QALY	11
3.3 Kostnader	13
3.4 Diskontering	16
3.5 Sensitivitetsanalyse	16
4. Oppsummering og konklusjon	17
5. Referanser	19

1. Introduksjon/bakgrunn

Cymbalta (duloksetin) ble tatt opp på preparatlisten i 2006. I refusjonssøknaden som lå til grunn for vedtaket om innvilgelse av refusjon hadde innehaver av markedsføringstillatelsen (MT), Eli Lilly Norge AS, utarbeidet en kostnadsminimeringsanalyse der Cymbalta (duloksetin) ble sammenlignet med Efexor Depot (venlafaksin).

I Legemiddelverkets refusjonsvedtak av 11.10.2005 ble det innvilget refusjon med følgende forutsetninger:

- Legemiddelverket og refusjonssøker må komme frem til en egnet refusjonskontrakt. Vedtaket vil tre i kraft etter at denne kontrakten er undertegnet.
- Det forutsettes at duloksetin kun tar markedsandeler fra venlafaksin, og at prisforholdet mellom duloksetin og venlafaksin holdes på dagens nivå.

I tillegg ble det i vedtaket gitt følgende vilkår:

- Pasienten har ikke oppnådd tilstrekkelig effekt eller har fått uakseptable bivirkninger av antidepressiva av typen SSRI.
- Refusjonsvilkårene skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Med bakgrunn i dette vedtaket ble det følgelig inngått en refusjonskontrakt mellom Staten og Eli Lilly for Cymbalta (duloksetin) 11.09.2006. Bakgrunnen for at man ønsket å inngå en refusjonskontrakt var at man anså faren for feilforskrivning som stor, og man ønsket å dele risikoen for de økte kostnader som dette representerte. Kontrakten for Cymbalta (duloksetin) var en såkalt pris/volum-kontrakt som gikk ut på at MT-innehaver fikk det økonomiske ansvaret for den delen av forskrivningen som oversteg et på forhånd fastsatt volum.

Referansealternativet benyttet i kostnadsminimeringsanalysen i refusjonssøknaden fra 2005, Efexor depot (venlafaksin), fikk generisk konkurranse i 2007, og preparatet ble innlemmet i trinnprisordningen 01.09.2007. Forutsetningen som lå til grunn for refusjonsvedtaket om at

prisforholdet mellom duloksetin og venlafaksin skulle holdes på samme nivå som ved tidspunktet for vedtaket gjaldt med dette ikke lenger. Legemiddelverket anså med dette at Cymbalta ikke lenger oppfylte vilkårene i legemiddelforskriften kap. 14, refusjonskontrakten og refusjonsvedtaket, og sendte derfor et varsel om oppsigelse av kontrakten 27.08.2007.

I varselet åpnet man for at Eli Lilly skulle få mulighet til å dokumentere at Cymbalta (duloksetin) oppfylte vilkårene for generell refusjon innen 01.12.2007. Eli Lilly sendte 30.11.2007 inn en oppdatert legemiddeløkonomisk analyse, "Rapport vedrørende Cymbaltas kostnadseffektivitet i behandling av depressive episoder". Denne ble siden supplert med ytterligere dokumentasjon i e-post 28.01.2008, etter forespørsel fra Legemiddelverket.

Legemiddelverket vil i denne rapporten vurdere Eli Lillys legemiddeløkonomiske analyse.

1.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Depresjon er en sykdom preget av blant annet sykelig senket stemningsleie, mindre glede eller interesse for ting som en før var opptatt av, og nedsatt energi eller økt tretthet. I tillegg pleier pasientene å sove mye mindre eller mye mer enn vanlig, ha dårlig eller mye bedre matlyst og problemer med hukommelse og konsentrasjon. Pasientene kan få problemer med å gjennomføre daglige og sosiale gjøremål som arbeid, skolegang, fritidsaktiviteter og samvær med venner og familie. Det er vanlig med nedsatt selvtillit, som kan utvikle seg til vrangforestillinger om skyld, synd og fortapelse, og tanker om død og selvmord. Det finnes ulike former og grader av depresjoner, og sykdommen rammer folk i alle aldre og sosiale lag. Ubehandlet må depresjon anses å være kronisk, og i noen tilfeller dødelig på grunn av selvmordsrisiko.

Lite er kjent om årsakene til depresjoner. Studier har påvist en genetisk disposisjon, men arveligheten er neppe større enn om lag 30 %. Hos disponerte personer vil depresjoner ofte utløses av psykososiale påkjenninger. Somatiske sykdommer kan også utløse depresjoner.

Depresjon er den viktigste risikofaktor for selvmord, og denne risikoen øker med alderen. De siste årene har det imidlertid vært et stigende antall selvmord også blant unge mennesker. Dette skyldes antageligvis at forekomsten av depresjon blant barn og unge er økende.

Til enhver tid vil om lag 5 % av befolkningen ha depressive plager som med fordel kan behandles. I løpet av livet vil om lag 20 % av alle kvinner og 10 % av alle menn oppleve depressive episoder. (1)

1.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

I prinsippet er det tre forskjellige former for behandling av depresjon: Psykoterapi (samtaleterapi), elektrokonvulsiv behandling (ECT) og medikamentell behandling. Samtaleterapi er alltid indisert og kombineres ofte med medikamentell behandling. ECT er aktuelt der annen terapi ikke fører frem og er særlig aktuelt ved dype, psykotiske depresjoner. (1)

Når det gjelder medikamentell behandling er det antidepressiva av typen SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere) som brukes mest med 67 % av markedet målt i omsetning i definerte døgndoser (DDD) (2006). Antidepressiva av typen SNRI (serotonin-noradrenalinreopptakshemmere) har, i samme måleenhet, 12,5 % av markedet. (2)

2. Behandling med duloksetin

Duloksetin er en kombinert serotonin- (5-HT) og noradrenalin (NA) reopptakshemmer. Den hemmer svakt reopptaket av dopamin uten signifikant affinitet for histaminerge, dopaminerge, kolinerge og adrenerge reseptorer. Duloksetin viser en doseavhengig økning av ekstracellulære nivåer av serotonin og noradrenalin i forskjellige områder i hjernen hos dyr.

Cymbalta (duloksetin) har indikasjonene behandling av depressive episoder og behandling av smerter ved perifer diabetisk nevropati hos voksne. Ved depressive episoder er anbefalt start- og vedlikeholdsdose 60 mg en gang daglig.

2.1 Effekt

Den kliniske dokumentasjonen som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av duloksetin for indikasjonen behandling av depressive episoder, er de 11 fase II/III kliniske studiene vist i tabell 1 og tabell 2. Alle studiene, bortsett fra studie HMBC og forlengelsesfasen av studie HMAYa-b, brukte endring fra baseline på HAMD₁₇-skalaen (Hamiltons depresjonsskala) som primært effektmål. HAMD₁₇-skalaen er et skåringsinstrument brukt til å måle depresjonsdybde og til å følge den kliniske utvikling. Skalaen går fra 0-53 poeng. Skåre på 18 eller mer regnes som sikker indikasjon for antidepressiv behandling. En reduksjon i skåre på 50 % regnes som sikker bedring (respons) og skåre under 7 regnes som remisjon av den depressive episoden (3). Studie HMBC brukte ”tid til tilbakefall etter avsluttet behandling” som primært effektmål. Forlengelsesfasen av studie HMAYa-b inkluderte pasienter som fikk respons i akutfasen. Primært effektmål var her opprettholdelsen av respons oppnådd i akutfasen. Studiene var randomiserte, dobbeltblindede, parallell-gruppe og placebo-kontrollerte studier. To av studiene inkluderte fluoksetin som aktivt referansepreparat og fire av studiene inkluderte paroksetin som aktivt referansepreparat. Studiene var designet for å sammenligne duloksetin med placebo. Populasjonen som ble studert var i alle studiene pasienter med HAMD₁₇≥15, som ikke var innlagt i institusjon, og ITT (Intention to treat) var totalt 2584.

Tabell 1: Oversikt over dosetitreringsstudier (fase II) som lå til grunn for markedsføringstillatelsen

Studie	N	Behandling, døgndose	Varighet	Resultat
HMAQa	167	Duloksetin 40-120 mg (Tvungen doseøkning) Fluoksetin 20 mg Placebo	8 uker	Ingen statistisk signifikant forskjell i skåre mellom de aktive behandlingene og placebo
HMAQb	190	Duloksetin 40-120 mg (Tvungen doseøkning) Fluoksetin 20 mg Placebo	8 uker	Ingen statistisk signifikant forskjell i skåre mellom de aktive behandlingene og placebo

Tabell 2: Oversikt over hovedstudiene (fase III) som lå til grunn for markedsføringstillatelsen

Studie	N	Behandling, døgndose	Varighet	Δ HAMD Dul - Δ HAMD placebo*	p-verdi sml med placebo	Resultat
HMATa	347	Duloksetin 40 mg Duloksetin 80 mg Paroksetin 20 mg Placebo	8 uker	-1,16 -1,45	0,222 0,138	Ingen statistisk signifikant forskjell i primært effektmål mellom de aktive behandlingene og placebo
HMATb	352	Duloksetin 40 mg Duloksetin 80 mg Paroksetin 20 mg Placebo	8 uker	-2,41 -3,10	0,022 0,003	
HMAYa Akutt fase	364	Duloksetin 80 mg Duloksetin 120 mg Paroksetin 20 mg Placebo	8 uker	-2,15 -2,99	0,007 <0,001	De aktive behandlingene var statistisk signifikant bedre enn placebo når det gjaldt primært effektmål
HMAYb Akutt fase	391	Duloksetin 80 mg Duloksetin 120 mg Paroksetin 20 mg Placebo	8 uker	-0,93 -1,51	0,253 0,054	Ingen statistisk signifikant forskjell i primært effektmål mellom de aktive behandlingene og placebo, duloksetin 120 mg nærmet seg signifikans
HMBHa	236	Duloksetin 60 mg Placebo	9 uker	-3,80	<0,001	Duloksetin viste statistisk signifikant større endring i primært effektmål sammenlignet med placebo
HMBHb	259	Duloksetin 60 mg Placebo	9 uker	-1,73	0,048	Duloksetin viste statistisk grensesignifikant større endring i primært effektmål sammenlignet med placebo
HMAYa Etterfølgende fase		Duloksetin 80 mg Duloksetin 120 mg Paroksetin 20 mg Placebo	26 uker	Annet effektmål		Høyere opprettholdelsesrate av respons med aktiv behandling sammenlignet med placebo
HMAYb Etterfølgende fase		Duloksetin 80 mg Duloksetin 120 mg Paroksetin 20 mg Placebo	26 uker	Annet effektmål		Høyere opprettholdelsesrate av respons med aktiv behandling sammenlignet med placebo
HMBC	278	Duloksetin 60 mg Placebo	24 uker	Annet effektmål		Duloksetin var statistisk signifikant bedre enn placebo når det gjaldt tid til tilbakefall

* Forskjell i Δ HAMD-skår er kun oppgitt for duloksetin vs placebo. Forskjell i Δ HAMD-skår for duloksetin vs aktive komparatorer er vanskelig å tolke på grunn av ikke sammenlignbare doseringsregimer.

Utdrag fra European Medicines Agency's (EMA) European Public Assessment Report på Cymbalta

Selv om det gjenstår noen spørsmål, spesielt adekvate data som støtter effekt- og sikkerhetsprofil for duloksetin i den eldre populasjonen, og mangelen på direkte sammenligningsstudier mellom duloksetin ved den endelig utvalgte doseringen (60 mg en gang daglig) og relevante aktive komparatorer, så virker tolerabilitetsprofilen for duloksetin akseptabel. Det virker derfor sannsynlig at duloksetin kan spille en rolle i behandlingen av moderat til alvorlig depresjon, og det konkluderes med at nytte/risiko-forholdet er positivt ved behandling av denne lidelsen. (4)

2.2 Eli Lillys innsendte kliniske dokumentasjon

Kvalitetsjusterte leveår er hovedutfallsmålet på effektsiden i Eli Lillys økonomiske modellanalyse. Eli Lilly bruker flere helseeffektdata - remisjonsrate, responsrate og diskontinueringsrate - som sentrale parametre til å beregne effekt på kvalitetsjusterte leveår og kostnader i modellen. Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for de sentrale helseeffektdataene brukt i analysen er basert på følgende kilder:

- 1) Remisjonsrate etter 8 uker: Metaanalyse (Thase et al., 2007 (5)) basert på de seks studiene i tabellen over hvor en aktiv komparator er inkludert (HMAQa-b, HMATa-b og HMAYa-b, akutt fase).
- 2) Respons og diskontinuering etter 8 uker: Eli Lilly Data on File. Eli Lilly opplyser i e-post av 28.01.08: "Data er oppdelt på $HAMD_{\geq 19}$ og på samme pasientpopulasjon som Thase et. al 2007".

I alle studiene inkludert i metaanalysen (5) var det primære effektmålet endring fra baseline i $HAMD_{17}$ -skår, og studiene var designet for å sammenligne duloksetin og placebo, ikke aktiv komparator. De aktive komparatorene i studiene var fluoksetin og paroksetin.

Etter Legemiddelverkets oppfatning er ikke disse komparatorene de mest relevante i denne sammenheng. Verken fluoksetin eller paroksetin er det mest brukte eller det billigste antidepressive legemiddelet i Norge. Det vises til Legemiddelverkets retningslinjer for refusjonssøknad; valg av referansealternativ.

Det var kun to av studiene (HMATb, HMAYa) som kunne vise til statistisk signifikant forskjell mellom duloksetin og placebo på endring i $HAMD_{17}$ -skår. I metaanalysen er remisjon ($HAMD_{17} \leq 7$) brukt som primært effektmål. Remisjonsrater fra denne analysen er benyttet i den helseøkonomiske modellen innsendt av Eli Lilly.

Legemiddelverket er enig i at remisjonsrate kan brukes som en effektparameter men mener den må sees i sammenheng med den primære måleparameteren i studiene, nemlig endring i $HAMD_{17}$ -skår. Bruk av dikotome, sekundære helseutfallsmål som remisjon som sentrale modelldrivere kan, særlig ved små forskjeller i effekt målt ved disse utfallsmålene, gi et misvisende resultat.

Metaanalysen viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom duloksetin og fluoksetin/paroksetin på remisjonsrate når man så på hele pasientpopulasjonen ($HAMD_{17} \geq 15$). Ved å kun se på pasienter med mer alvorlig depresjon ($HAMD_{17} \geq 19$) viste analysen statistisk grensesignifikant høyere remisjonsrate for duloksetin sammenlignet med fluoksetin/paroksetin (35,9% vs. 28,6%, $p=0,046$). De aktive komparatorene, paroksetin og fluoksetin, er gitt i minste terapeutiske dose (20 mg for begge), duloksetin er gitt i døgndoser på 40-120 mg. Anbefalt terapeutisk dose for duloksetin er 60 mg daglig. Preparatomtalene til

paroksetin og fluoksetin angir at høyere doser enn 20 mg kan brukes ved manglende effekt, inntil 50 mg for paroksetin og inntil 60 mg for fluoksetin. Dette er ikke tilsvarende for duloksetin hvor det angis at det ikke er klinisk evidens for at pasienter som ikke responderer på anbefalt startdose vil respondere på høyere doser.

Etter Legemiddelverkets vurdering betyr dette at når det gjelder pasienter i duloksetin-gruppene vil noen ha vært underdosert, noe som kan ha gitt redusert effekt, men majoriteten av pasientene vil ha vært overdosert, uten at dette er dokumentert å gi bedre effekt. Når det gjelder pasienter i paroksetin- og fluoksetin-gruppene vil den bestemte minstedosen for en ukjent andel av pasientene kunne ha vært for liten. De har dermed vært underdosert, noe som kan føre til redusert effekt.

Legemiddelverket mener at utelatelse av opptitrering, eller evt. fast, høyere dosering av komparatorene gir et ufullstendig sammenligningsgrunnlag av effekt for duloksetin mot hhv. paroksetin og fluoksetin.

Studiene som er lagt til grunn for metaanalysen er kortvarige studier med varighet på 8 uker. Det er usikkert om en effekt vist etter 8 uker vil gjøre seg gjeldende også i et lengre terapiperspektiv. Resultatene fra metaanalysen er benyttet i den helseøkonomiske modellen som går over 52 uker.

Ut ifra data mottatt per e-post 28.01.08 ser det ut til at datagrunnlaget for respons og diskontinuering er tatt fra de samme studiene som er inkludert i metaanalysen av remisjonsrater (5). Dermed er det knyttet samme usikkerhet til disse dataene som data hentet fra metaanalysen. I tillegg er dokumentasjonen som er mottatt for knapp til å kunne gjøre en fullverdig vurdering av dataenes validitet.

Den kliniske dokumentasjonen som foreligger har etter Legemiddelverkets oppfatning vist at duloksetin har en antidepressiv effekt sammenlignet med placebo. Dette selv om noen av studiene ikke viste statistisk signifikante forskjeller mellom duloksetin og placebo på primære utfallsmål. Når det gjelder den kliniske dokumentasjonen som er lagt til grunn for å vise at duloksetin er et kostnadseffektivt alternativ til SSRI, mener Legemiddelverket at det ikke er tilfredsstillende dokumentert en bedre klinisk effekt av duloksetin sammenlignet med paroksetin/fluoksetin. Metaanalysen som er lagt til grunn viser statistisk signifikant forskjell til fordel for duloksetin kun i en subgruppe av studiepopulasjonen, forskjellen var her grensesignifikant. Legemiddelverket mener det er knyttet stor usikkerhet til dette resultat av flere årsaker;

- Ikke relevante komparatorer
- Manglende opptitrering/høyere dosering av komparatorene gir et utilstrekkelig sammenligningsgrunnlag
- Sammenligningen med aktiv komparator er en sekundær måleparameter i de inkluderte studiene
- Sammenligningen mot fluoksetin som aktiv komparator er tatt fra to fase II studier, dette er dosetitreringsstudier og ikke hovedstudier
- Usikkert om en statistisk grensesignifikant effektforskjell er av klinisk relevans
- Effektparameteren remisjonsrate bør sees i sammenheng med det primære effektmålet endring i HAMD₁₇-skår

Legemiddelverket har i 2005 publisert en legemiddelanmeldelse for duloksetin basert på de samme studiene som over hvor konklusjonen er følgende:

”Så lenge det ikke finnes bedre studier som sammenligner duloksetin med SSRI-preparater bør legemidler i SSRI-gruppen fortsatt være første valg når medikamentell behandling av depresjon er nødvendig.”

For å kunne vise en effektforskjell som skal inngå i en refusjonsvurdering er det etter Legemiddelverkets oppfatning nødvendig med flere duloksetinstudier av lengre varighet, med relevant komparator og doseringsregime.

3. Legemiddeløkonomisk analyse av duloksetin

I dette kapitlet vil vi kort redegjøre for og drøfte legemiddeløkonomisk analyse av duloksetin, utført av Eli Lilly Norge. Eli Lilly sendte hovedanalysen til Legemiddelverket 30.11.07, og supplerte siden med ytterligere dokumentasjon sendt i e-post datert 28.01.08, - etter forespørsel fra Legemiddelverket.

3.1 Modeller og metoder i Eli Lillys analyse

Problemstilling

Formålet med de helseøkonomiske modellbaserte analysene levert av Eli Lilly er å undersøke om behandling med duloksetin hos pasienter med depresjon (Major Depressive Disorder - MDD) er kostnadseffektivt sammenliknet med SSRI, representert ved fluoksetin og paroksetin. Analysene er gjort ut ifra et samfunnsperspektiv.

Pasienter

Populasjonen er pasienter i Norge som søker medikamentell behandling av depressive episoder. I modellen brukes effektdata for pasienter med HAMD₁₇-skår ≥ 19 , noe som ifølge Eli Lilly kan vurderes å være moderat til alvorlig deprimerte pasienter.

Sammenlikningsalternativ

Duloksetin (40-120 mg per dag) er sammenliknet med fluoksetin (20 mg per dag) og paroksetin (20 mg per dag) i en helseøkonomisk analyse. I analysen er det brukt effektdata fra meta-analyser og studier som sammenlikner duloksetin med fluoksetin og/eller paroksetin. Effektdataene og legemiddelprisdatabene for fluoksetin og paroksetin er slått sammen i modellanalysen. Eli Lilly begrunner valget av komparator slik i en e-post av 28.01.08:

”I SLVs retningslinjer for helseøkonomisk dokumentasjon heter det at referansealternativet i analysen bør være enten den mest brukte behandling eller den billigste behandlingen. Videre er det en forutsetning at valgt referansealternativ er relevant for samme pasientgruppe og indikasjon som for beregningsalternativet.

Fluoksetine og paroksetine er valgt som referansealternativ da preparatene er verdens mest solgte antidepressiva. Fluoksetin og paroksetin er også anvendt i seks registreringsstudier mot Cymbalta og dermed er datagrunnlaget størst for disse to preparatene (n=423).

Når det gjelder pris på SSRI, viser en nedbrytning av kostnadene at selv ved å redusere pris på SSRI med inntil 88 % vil Cymbalta likevel være det mest kostnadseffektive alternativ. Av dette kan man anta at valg av SSRI ikke vil gjøre store utslag for resultatet.

I registreringsstudiene ble Cymbalta sammenliknet med placebo og med fluoksetin og paroksetin som aktiv komparator. Samtlige studier inngår i metaanalysen av Thase et. al 2007. Doseringsintervallet i disse studiene er samsvarende med godkjent preparatomtale. Studiene er også inkludert i

referansegrunnlaget for Kunnskapssenterets gjennomgang av behandling med antidepressiva med tanke på vurdering av foretrukket legemiddel. Av angitte grunner vurderes det derfor fornuftig at fluoksetin og paroksetin blir valgt som komparator i den helseøkonomiske analysen.”

Legemiddelverket vurderer Eli Lillys valg av komparator som svakt begrunnet, fordi:

- 1. Det er ikke salget av komparatorlegemidlene på verdensbasis, men salget i Norge som er viktig for valget av komparator. Verken fluoksetin eller paroksetin er det mest brukte eller det billigste antidepressive legemiddelet i Norge (Kilde: Farmastat-tall for omsetning i DDD for 2007 og priser fra Legemiddelverkets prisdatabase per 11.02.08)*
- 2. At effektdataene er basert på mange studier med sammenlikning mot komparator og derav størst datagrunnlag er et pluss, men ikke avgjørende for valg av komparator. Det hjelper lite med stort datagrunnlag hvis komparator ellers er mindre relevant enn ønskelig.*
- 3. Det er uheldig å bruke en sammensatt komparator som her fluoksetin/paroksetin.. Effektestimatet og prisestimatet på denne sammensatte komparatoren ser ikke konsistent ut, og virker tilslørende på analysen. Vektene i prisestimatet er knyttet til andel solgte tabletter av de to respektive legemidlene. Det er ikke tilfellet for vektene i det sammensatte effektestimatet som stammer fra en metaanalyse.*
- 4. Sammenligning av ulike doseringsalternativ av duloksetin mot kun laveste terapeutiske dose av komparatorene, uten mulighet for opptitrering, gir et ufullstendig sammenligningsgrunnlag for klinisk effekt.*
- 5. I refusjonsvedtaket datert 11.10.05 fikk duloksetin innvilget refusjon §9 pkt 18 litra b) med bl.a. følgende forbehold: ”det forutsettes at duloksetin kun tar markedsandeler fra venlafaksin og at prisforholdet mellom duloksetin og venlafaksin holdes på dagens nivå.”. På denne bakgrunn ville venlafaksin være et vesentlig bedre valg av komparator enn det Eli Lilly har valgt.*

Legemiddelverket vil også anføre at Kunnskapssenteret i sin kunnskapsoppsummering over SSRI og andre nyere antidepressive legemidler (3) ikke har inkludert noen av studiene som inngår i metaanalysen til Thase et al 2007 (5), som Eli Lilly bruker i sin økonomianalyse. Heller ikke andre kliniske studier med duloksetin var inkludert i Kunnskapssenterets oppsummering. Fire av studiene i Thase et al sin metaanalyse står på listen over ekskluderte studier i Kunnskapssenterets rapport.

Type analyse-metode

Eli Lilly har utført en cost-utility-analyse der kostnadene er uttrykt i monetære enheter mens helsegevinsten er målt i kvalitetsjusterte leveår, QALYs. Analysen er gjort ved hjelp av en såkalt Markov-modell utviklet i Treeage.

Tidsperspektiv

Analysens tidsperspektiv er 12 måneder. En sykel i Markovmodellen varer en uke.

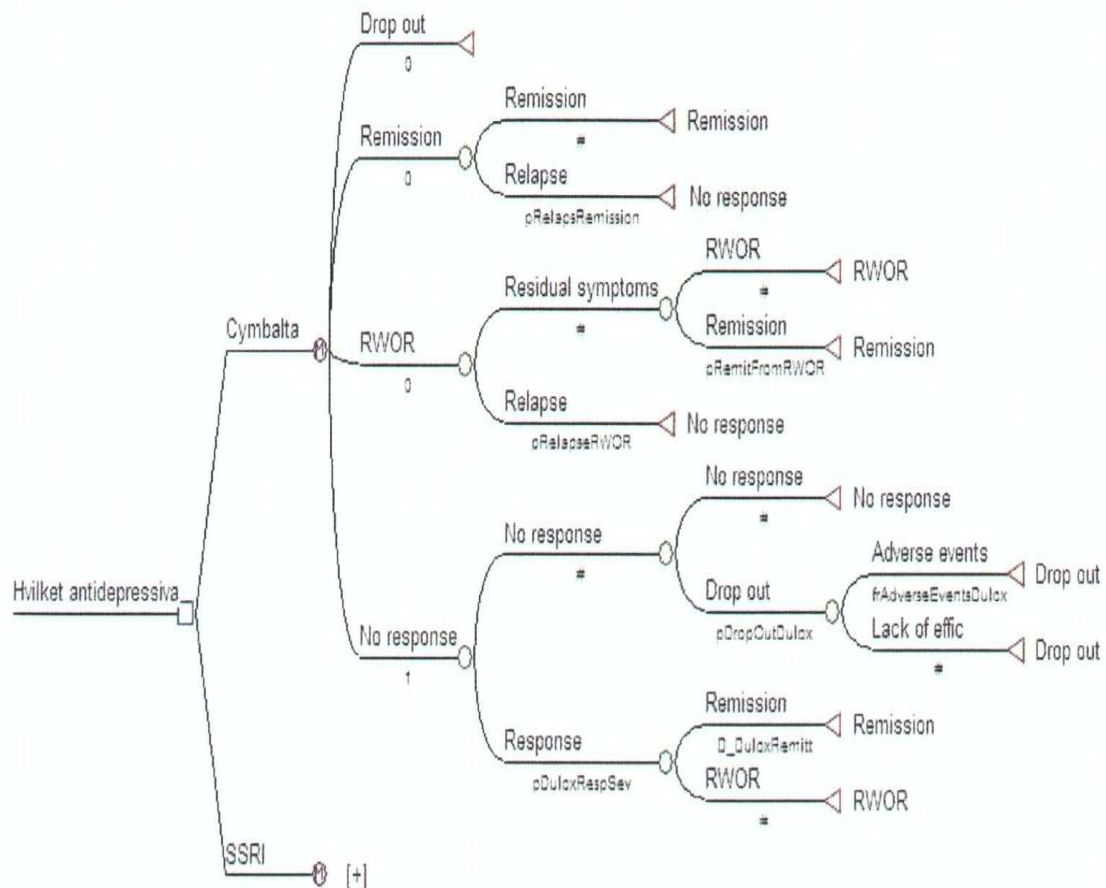
Legemiddelverket vurderer at det kan stilles spørsmål ved om dette tidsperspektivet er langt nok til å fange opp alle relevante helseforskjeller. For pasienter med flere episoder kan det f. eks. være aktuelt med behandling over flere år. Pasienter som er friske etter 12 måneder kan få tilbakefall og de ikke-friske kan bli friske.

Modellstruktur

Figuren under viser modellstrukturen. Figuren er hentet fra Eli Lillys rapport.



Figur 1. Modellstruktur



Eli Lilly beskriver modellen slik: ”Strukturen er identisk for Cymbalta og SSRI (fluoksetin/paroksetin, vår anmerkning). Alle pasienter begynner i helsetilstanden *No response*. I hver sykel er det en andel av pasientene som opplever respons. Av disse får noen remisjon mens de øvrige har *Response without remission* (RWOR). Dette bestemmer hvor de starter i neste sykel. For pasienter som ikke oppnår respons, er det en andel som avslutter behandlingen. Disse fordeler seg på *Adverse events* og *Lack of efficacy*. Det må antas at noen av pasientene som avsluttet behandling pga bivirkninger gjør dette til tross for at de har respons. Imidlertid gir ikke publikasjonen tilstrekkelig informasjon om dette. Pasienter som ikke oppnår remisjon innen utgangen av uke åtte i hht effektdata fra Thase et al. 2007, vil kunne oppnå remisjon eller relapse fra helsetilstanden RWOR.”

Doseøkning etter manglende effekt av initiale doser ser ikke ut til å være lagt inn i modellen. Dette er i så fall en svakhet etter Legemiddelverkets mening. Ut ifra vår diskusjon av klinisk effekt foran i denne rapporten ser det ut til at en doseøkning av komparatorene vil kunne gi

bedre effekt for noen pasienter, mens det ikke er dokumentert at en doseøkning av duloksetin vil gi bedre effekt enn startdosen. Derfor vil utelatelse av doseøkning i analysen kunne være i disfavør av fluoksetin/paroksetin.

I modellen benyttes data for følgende helsetilstander for de 8 første ukene av analyseperioden: Remisjon, respons uten remisjon (RWOR), behandlingsrespons og diskontinueringsrespons. Effektdataene (sannsynligheter og rater) for disse tilstandene er forskjellige for duloksetin og paroksetin/fluoksetin. Dataene er basert på effektdata etter 8 uker og konvertert til en-ukes overgangssannsynligheter.

For de ti siste månedene i modellperioden benyttes data for helsetilstanden tilbakefall fra studien Paykel 1995 (6). Effektdataene fra Paykel er like for duloksetin og paroksetin/fluoksetin. Tilbakefallsraten i Paykel er lavere for pasienter i remisjon enn for de som har nådd remisjon men som har "residual symptoms"

Sammenhengen mellom helseeffekt mål og hhv. kvalitetsjusterte leveår og kostnader i modellen

I modellen er kvalitetsjusterte leveår og kostnader i simuleringperioden implisitt en funksjon av ulike helseeffekt mål. Disse målene er bl.a. remisjonsrate etter 8 uker, respons uten remisjon (RWOR), sannsynlighet for behandlingsrespons etter 8 uker, og andel som avslutter behandling. Remisjon er definert som en skåre på 7 poeng eller mindre på HAMD₁₇-skalaen. Under vil vi vurdere de sentrale helseeffekt målene brukt i Eli Lillys modell. Vurderingen er bl.a. basert på vår gjennomgang av Eli Lillys innsendte kliniske dokumentasjon foran i denne rapporten.

Legemiddelverket er enig i at remisjonsrate kan brukes som en effektparameter men mener den må sees i sammenheng med den primære måleparameteren i studiene, nemlig endring i HAMD₁₇-skår. Ved bruk av data fra studier/analyser er det viktig å se på flere effektparametre. Det kan dannes et misvisende bilde ved å bare se på en enkelt parameter. Eksempel på dette er dikotomisering av skåreverdier i remisjon og ikke-remisjon som skaper et skille hvor pasienter rett over og rett under skillet vil kunne være umulig å skjelne fra hverandre fra et klinisk ståsted (NICE (7)). Det er også uklart og knyttet usikkerhet til hvilken virkning totalbildet av endring i skåre og remisjon vil ha på livskvalitet og ressursbruk.

Dataene for remisjon (og respons og diskontinueringsrespons) er basert på effektdata fra 8 ukers studier. I modellen blir disse dataene implisitt ekstrapolert til 12 måneder. Slike ekstrapoleringer er vanlige i helseøkonomiske modeller. Likevel innebærer denne mangelen på langtidsdata en usikkerhet / begrensning ved analysen.

Kostnadene og QALY-tallene for hver hovedarm (dvs. hhv. duloksetin- og fluoksetin-/paroksetin-armen) er blant annet avhengig av følgende rater/sannsynligheter, som er forskjellige for hhv. duloksetin og SSRI i modellen. Legemiddelverkets vurdering av dem står i kursiv.

-Remisjonsrate etter 8 uker. Raten er hentet fra en meta-analyse over kliniske studier av Thase et al. 2007 (5).

Legemiddelverket mener at det i analysen ikke er tilfredsstillende dokumentert en bedre effekt på remisjon etter 8 uker av duloksetin sammenlignet med hhv. paroksetin og fluoksetin. Metaanalysen som er lagt til grunn viser statistisk grensesignifikant forskjell til fordel for duloksetin kun i en subgruppe av pasienter, og Legemiddelverket mener det er knyttet stor

usikkerhet til dette resultat blant annet grunnet manglende mulighet for opptitrering/høyere dosering av komparatorene, og dermed utilstrekkelig sammenligningsgrunnlag.

-Respons uten remisjon (RWOR), sannsynlighet for behandlingsrespons etter 8 uker, og andel som avslutter behandling. Kilden her ser ut til å være Eli Lilly Data on File.

Dette var ikke godt dokumentert i rapporten til Eli Lilly levert 30.11.07. Vi bad derfor Eli Lilly om at disse dataene fra Eli Lilly Data on File sendtes oss i lett, tilgjengelig form, sammen med en fyllestgjørende beskrivelse av metode for studien(e) disse dataene kommer fra og en uholdt validering av disse dataene. Vi mottok noe dokumentasjon per e-post 28.01.08, men ikke nok til at vi får sjekket validiteten av de upubliserte dataene på en tilstrekkelig god måte. Dataene ser ut til å komme fra samme studier som de som inngår i Thase et al. 2007 (5). Det er dermed knyttet samme usikkerhet til disse dataene som til dataene hentet fra Thase.

Oppsummering: Legemiddelverket stiller spørsmål ved å kun bruke dikotome, sekundære helseutfallsmål som remisjon som sentrale modelldrivere, og ikke også benytte kontinuerlige, primære helseutfallsmål som endring i HAMD₁₇-skår. Legemiddelverket mener samlet sett at dokumentasjonen lagt til grunn ikke gir belegg for å hevde en bedre effekt på remisjonsrate, RWOR, responsrate eller andel som avslutter behandling, av duloksetin sammenlignet med paroksetin/fluoksetin.

For helseeffektmålene som er benyttet som en implisitt del av beregningene av QALYs og kostnader i modellen er det derfor vesentlige svakheter i datagrunnlaget. Noen av disse svakhetene er tatt hensyn til i konfidensintervallene og sensitivitetsberegningene, mens andre og potensielt systematiske skjevheter i anslagene ikke er tatt hensyn til, etter det vi kan se. Et eksempel på det siste er svakhetene knyttet til tallene for remisjon – som er basert på metaanalysen av Thase et al (5), hvor det i de inkluderte studiene var en manglende mulighet for opptitrering/høyere dosering av komparatorene.

3.2 Helseeffekter. Kvalitetsjusterte leveår, QALY

Helseeffekt målet i cost-utility-analysen er kvalitetsjusterte leveår, QALY. Eli Lillys analyse medfører følgende anslag på kvalitetsjusterte leveår over 12-månedersperioden:

Tabell 3. QALY-resultater

	Gj.snitt		Inkrementell
	Duloksetin	SSRI	
QALY	0,672	0,651	0,021

Kilde: Eli Lilly Norge

Disse tallene framkommer etter en modellberegning, der samlet QALY for hver behandlingsarm er summen av følgende produkt: Livskvalitetsverdier for ulike helsestadier multiplisert med tidslengden pasientene er i de ulike stadiene.

QALY-verdiene for hver arm er m.a.o. avhengig av to sett med modell-input:

- 1) Tidslengden pasientene er i de ulike stadiene totalt sett over hele modell-perioden
- 2) Livskvalitetsverdien for de ulike helsestadiene

Legemiddelverkets vurdering av QALY-anslagene i modellen:

Anslagene er ikke hentet fra direkte, kontrollerte studier som sammenlikner duloksetin og paroksetin, eller duloksetin og fluoksetin. I den grad slike sammenlikninger er mulige, hadde de vært ønskelig for denne analysen. QALY er et sentralt effekt-utfallsmål i helseøkonomiske analyser, og virkningen på QALY burde, hvis mulig, i utgangspunktet måles på linje med andre viktige effektmål i kliniske studier.

I e-post fra Eli Lilly datert 28.01.08 refereres det til studien HMBU, som er Lilly head to head studie med sammenlikning mellom duloksetin og venlafaksin, der Eli Lilly har hentet utility data (EQ-5D) for de ulike helsetilstandene. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i utilities mellom venlafaksin og duloksetin i studien. En tilsvarende direkte sammenlikning mellom duloksetin og paroksetin/fluoksetin hadde vært ønskelig for QALY-anslagene i Eli Lillys økonomiske modell.

1) Tidslengden pasientene er i de ulike stadiene (remisjon, ikke-remisjon) totalt sett for hele modellperioden, er bl.a. avhengig av remisjonsrate etter 8 uker, respons uten remisjon (RWOR), sannsynlighet for behandlingsrespons etter 8 uker, og andel som avslutter behandling. I analysen er pasientene i modellperioden under ett lengre i remisjonstadiet når de har fått duloksetin enn når de har fått paroksetin/fluoksetin. Anslagene på remisjonsrate, responsrater og diskontinuering er diskutert foran under overskriften "Sammenhengen mellom helseeffektmål og hhv. kvalitetsjusterte leveår og kostnader i modellen". Vi konkluderte der med: "Legemiddelverket mener samlet sett at dokumentasjonen lagt til grunn ikke gir belegg for å hevde en bedre effekt på remisjonsrate, RWOR, responsrate eller andel som avslutter behandling, av duloksetin sammenlignet med paroksetin/fluoksetin." Dette er en alvorlig begrensning ved beregningen av hvor mange uker pasientene "tilbringer" i remisjon, og dermed ved beregningen av QALYs i analyseperioden.

2) Livskvalitetsverdiene for de ulike helsestadiene ser ut til å være hentet fra HMBU-studien, som er Lilly head to head studie med sammenlikning mellom duloksetin og venlafaksin, der Eli Lilly har hentet utility data (EQ-5D) for de ulike helsetilstandene.

I vedlegg til e-posten fra Eli Lilly datert 28.01.08 har vi fått følgende beskrivelse av HMBU-studien:

"Initial analyses of the values by treatment arm, response status (i.e., drop-out, responder, remitter, and non-responder) and severity were performed. **No significant differences were found between treatment arms or by severity.** Values for different response status were significantly different. Based on these results it was decided that a single set of utility values would be used for both scenarios and across all products differentiating only by response status. Using this approach no advantage in utility is given to any treatment except by achieving higher rates of remission, the ultimate goal of treatment.

An average of the baseline values (Table 1) of all patients by response status was calculated to obtain a common baseline value, assuming the same initial point for all patients (0.48). Adjusted least squares (LS) "mean-change-from-baseline" values for each response status (Table 1) were then added to the common baseline value to obtain the final value for each health state used in the model (Table 2).

Table 1. Utility values obtained from European patients of the head-to-head study (HMBU)

Trial data	Mean value
Baseline	0.48
LS change for remitters	0.31
LS change for responders	0.20
LS change for non-responders	0.07
LS change for dropouts	0.05

The resulting utility values used in the model correspond to expectations with those patients in remission getting the highest utility (0.79); followed by those responding without achieving remission (0.68), those not responding (0.55) and finally patients discontinuing treatment (0.53) have the lowest utility.

Dokumentasjonen Legemiddelverket mottok 30.11.07 (rapport) og 28.01.08 (e-post) gir ikke klar informasjon om flere forhold knyttet til HMBU-studien:

a) Ut ifra materialet Legemiddelverket har fått er det uklart om definisjonen av remisjon i HMBU-studien er den samme som i studiene som ligger bak beregningene av sannsynligheter i Eli Lillys modell.

b) Det er uklart om QALY-tallene oppgitt i HMBU er justert for forskjeller i baseline (mht sykkelighet m.m.) mellom de som oppnådde remisjon og de som ikke gjorde det.

c) Det er uklart om HMBU-studien er designet til å kunne vise kausale sammenhenger mellom remisjon og QALY

Det ser ikke ut til at det i Eli Lillys modell er lagt inn anslag på usikkerhet og eventuelle skjelheter i anslag som skyldes de potensielle begrensningene 3a og 3b.

Oppsummering: Etter Legemiddelverkets oppfatning har ikke Eli Lilly tilstrekkelig dokumentert og sannsynliggjort at duloksetin vil gi en økning i QALY sammenliknet med fluoksetin/paroksetin. Dette henger særlig sammen med svakhetene i dokumentasjonen av helseeffektforskjeller påpekt foran i vår rapport.

Det er en betydelig samlet usikkerhet knyttet til modelleringen av QALY-tallene. Noe av usikkerheten er forsøkt tallfestet av Lilly gjennom konfidensintervaller rundt enkelte av input-dataene i beregningene. Dette representerer imidlertid ikke usikkerheten knyttet til en rekke av begrensningene diskutert over, jfr. punktene 1 og 2. Eli Lilly presenterer derfor ikke et samlet uttrykk for usikkerheten knyttet til QALY-tallene. Begrensningene nevnt over kan også innebære at beregnede QALY-tall, dvs. forventningsverdien av QALY, i modellen, er skjeve.

3.3 Kostnader

Ved å kombinere resultatene i tabell 7 i Lillys rapport levert 30.11.08 og nedbrytningen av disse tallene på hhv. legemiddelkostnader, andre direkte kostnader og indirekte kostnader i Lillys e-post datert 28.01.08 får vi følgende tabell for resultatene:



Tabell 4: Inkrementell Kostnads Effektivitetsrate (IKER), basisscenario (2007 NOK).

	Duloksetin	SSRI (fluoksetin/paroksetin)	Inkrementell
Legemiddelkostnader	3532	611	2921
Andre direkte kostnader (eks legemiddelkostn)	6271	7281	-1010
Indirekte kostnader	153305	155755	-2450
Total costs	163108	163647	-539
Effekt (QALY)	0,672	0,651	0,021
IKER			Duloksetin er dominant behandling

Kilde: Eli Lilly Norge

Eli Lilly skriver i sin rapport levert 30.11.07 at resultatene viser at sammenliknet med fluoksetin/paroksetin gir duloksetin en innsparing. I følge modellen medfører bruk av duloksetin økte antidepressivakostnader. Men, dette blir mer enn oppveid av reduserte kostnader i helsevesenet ellers og reduserte indirekte kostnader knyttet til lavere sykefravær. Legemiddelkostnadene utgjør en så liten andel av de totale kostnadene at reduksjoner i de tunge kostnadspostene knyttet til helsevesenet ellers og sykefraværet dominerer.

Vi vil under drøfte Eli Lillys beregninger av hhv. kostnadene til antidepressiva, kostnadene til helsetjenesten ellers og de indirekte kostnadene

Kostnader til antidepressiva

Eli Lilly beregner kostnadene ved å multiplisere legemiddelprisene (eksklusive merverdiavgift) per dagsdose multiplisert med antall dager med de ulike behandlingene. Prisen for Cymbalta er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase (nov 07) for styrke 60 mg, mens prisene på fluoksetin og paroksetin er hentet fra trinnprisene på Legemiddelverkets hjemmeside, for styrke 20 mg for begge legemidlene. I Thase et al 2007 var gjennomsnittlig dose Cymbalta 87.7 mg. Derfor multipliseres 60 mg-prisen med 87,7/60 i modellen. Vektingen av fluoksetin- og paroksetin-prisen i den veiede "SSRI"-prisen er basert på antall solgte tabletter siste seks måneder frem til oktober 07.

Dette gir følgende priser i modellen. Tabellen er hentet fra Eli Lillys rapport.

Tabell 5: Legemiddelpriser i Eli Lillys hovedmodell

Legemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Legemiddelpriser hovedmodell		
			AUP	Pris per tablett (eks mva)	Kostnad per uke
Cymbalta	60 mg	98	1275,4	15,22	106,53
SSRI (fluoksetin/paroksetin)	20 mg			2,64	18,48

Kilde: Eli Lilly Norge

Direkte kostnader i helsetjenesten ellers og indirekte kostnader knyttet til sykefravær

De direkte kostnadene innebærer kostnader knyttet til bl.a. konsultasjoner hos allmennleger, spesialister, psykologer og rådgivere, sykehusinnleggelse, og besøk hos hhv. sykepleier og psykiater på sykehus.

Indirekte kostnader innebærer kostnader knyttet til sykefravær, men inkluderer ikke kostnader knyttet til eventuell lavere produktivitet hos pasienter med depresjon mens de er på jobb.

Sentralt i beregningen av disse kostnadene er bl.a.

- 1) Sannsynlighetene for å oppnå remisjon og lengden av perioden med remisjon i analyseperioden.
- 2) Ressursbruken i naturlige enheter i helsetjenesten, og antall sykedager
- 3) Enhetskostnadene for ressursbruken i helsetjenesten, og for en sykefraværsdag

1) Sannsynlighetene for å oppnå remisjon og lengden av perioden med remisjon i analyseperioden er direkte og indirekte bl.a. avhengig av remisjonsrate etter 8 uker, respons uten remisjon (RWOR), sannsynlighet for behandlingsrespons etter 8 uker, og andel som avslutter behandling. Disse faktorene er diskutert foran under overskriften "Sammenhengen mellom helseeffekt mål og hhv. kvalitetsjusterte leveår og kostnader i modellen". Vi konkluderte der med: "Legemiddelverket mener samlet sett at dokumentasjonen lagt til grunn ikke gir belegg for å hevde en bedre effekt på remisjonsrate, RWOR, responsrate eller andel som avslutter behandling, av duloksetin sammenliknet med paroksetin/fluoksetin." Dette er en alvorlig begrensning ved beregningen av hvor lenge pasientene "tilbringer" i remisjon, og dermed ved beregningen av direkte og indirekte kostnader i analyseperioden.

2) Ressursbruk i naturlige enheter.

- Anslagene på ressursbruk og direkte kostnader i helsetjenesten og sykefraværsdager er ikke hentet fra direkte, kontrollerte sammenlikninger mellom duloksetin og fluoksetin/paroksetin. Det er ikke vanlig å hente ressurs- og kostnadsdata til økonomiske modell-analyser fra slike direkte sammenlikninger. Men, slike data ville kunne styrket dokumentasjonen av at behandling med duloksetin kan redusere forekomsten av ressursbruk i helsetjenesten og sykefraværsdager sammenliknet med fluoksetin/paroksetin.

- Dataene for antall legebesøk, sykehusinnleggelse, sykefraværsdager m.m. er hentet fra en ukontrollert, svensk observasjonsstudie, HEADIS (Sobocki et al, 2006)(8), der pasienter med depresjon som skulle starte med eller endre medikamentell behandling er fulgt i seks måneder. Pasientene oppgav bruken av helsetjenester og antall sykefraværsdager i studieperioden. Bruken av helsetjenester og antall sykefraværsdager for gruppene som ble regnet som hhv. remittere og ikke-remittere ved studieslutt ble så beregnet.

Det er knyttet en rekke problemer til kvaliteten på disse ressursbrukdataene

a) Definisjonen av remisjon i HEADIS-studien (Sobocki et al 2006 (8)) er ikke den samme som i studiene som ligger bak beregningene av sannsynligheter i Eli Lillys modell. Sobocki et al skriver at "Full remission is defined as a response of improvement or very much improved score on the CGI-improvement scale, combined with the clinical doctor's clinical judgement." En slik skjønnsmessig vurdering av remisjon kan gi systematiske skjevheter i klassifiseringen av pasientene.

b) Ressursbrukdataene er ikke justert for forskjeller i baseline mellom remittere og ikke-remittere. Sobocki et al skriver at de har justert, men viser ikke de justerte tallene. Det er i hvert fall 2 problemer med denne justeringen. 1. De får justert bare for de variablene de har

data for. 2. Det er ikke sikkert/klart om de får justert godt nok for de variablene de har data for.

c) En observasjonsstudie kan, som Sobocki et al selv nevner, ikke vise kausale sammenhenger mellom remisjon og ressursbruk/sykefravær

d) Sobocki et al påpeker selv at det er fare for "recall bias" med deres studiedesign.

3) Enhetskostnader.

Prisene er hentet og kalkulert ut ifra ulike norske kilder (bl.a. takster for spesialister, DRG-takster, SAMDATA psykiatri for innleggelses), og ser ut til å være i samsvar med Legemiddelverkets anbefalinger.

Kostnaden per sykefraværsdag er beregnet ut ifra Human Capital-metoden (brutto lønnskostnader). Dette kan i seg selv overvurdere kostnaden hvis det er slik at produktivitetstapet i stor grad vil bli hentet inn ved at andre, ikke sykmeldte arbeider mer, ved at man arbeider mer når man kommer tilbake på jobb eller ved at det ansettes nye personer. Kostnadene vil da være begrenset til de ressursene som må brukes for å gjenopprette produktiviteten (frikjonskostnader).

Oppsummering: Alt i alt gjør dette at vi finner dokumentasjonen for virkningen på direkte og indirekte kostnader for mangelfull. Kostnadene knyttet til sykefraværet står for over 90 % av de samlede kostnadene. De bidrar vesentlig til Eli Lillys konklusjon om at duloksetin gir netto innsparinger sammenliknet med fluoksetin/paroksetin. Effekten på sykefraværet burde derfor vært dokumentert bedre.

Det er lagt inn subjektive anslag på usikkerhet rundt ressursbruk og antall sykefraværsdager i analysen til Eli Lilly, basert på konfidensintervallene i Sobocki et al. Etter vår oppfatning vil ikke de angitte usikkerhetsanslagene, reflektere den samlede usikkerheten og risikoen for skjevhet i estimatene angitt under punktene 1 og 2 over.

3.4 Diskontering

Verken kostnader eller helseeffekter er diskontert. Dette er rimelig da modellen kun kjøres for 52 uker.

3.5 Sensitivitetsanalyse

Eli Lilly presenterer følgende sensitivitetsanalyser:

a) Deterministiske toveis sensitivitetsanalyser der verdien på følgende variabelpar er variert med hhv. øvre og nedre grenser basert på vurderinger av Eli Lilly: Indirekte kostnader og kostnader til psykiater; Indirekte kostnader og kostnader til øyeblikkelig hjelp; Indirekte kostnader og kostnader til primærlege; Kostnader i og utenfor remisjon. Eli Lilly mener analysene viser at konklusjonene om at duloksetin er kostnadseffektivt er robust i forhold til variasjonen i verdien på variabelparene nevnt over.

b) Probabilistisk analyse, der det ser ut til at variable i modellen er tilordnet en variasjon og sannsynlighetsfordeling, enten basert på konfidensintervall fra kliniske studier/meta-analyser eller basert på vurderinger av Eli Lilly. Analysen gir at Inkrementell Kostnadseffektivitetsratio (IKER)-tallet er under 350000 NOK i 82,1 % av simuleringene i den probabilistiske analysen. Tallet 350000 NOK henter Eli Lilly fra en publikasjon som drøfter samfunnets villighet (og anslag på dette) til å betale for helseforbedringer (9).

Legemiddelverket mener at Eli Lillys sensitivitetsanalyser gir et visst, men langt ifra tilstrekkelig, bilde av usikkerheten i modell og analyse. Vi har påpekt over at for sentrale variable i modellen synes datagrunnlaget svakt og er tildels basert på studier og beregningsmetoder som kan gi vesentlig skjevhet i estimater. Særlig gjelder dette effektestimaterne på remisjon og andre helseeffekt mål brukt i modellen. Vi kan ikke se at dette er tilstrekkelig belyst i sensitivitetsanalysene.

4. Oppsummering og konklusjon

I den helseøkonomiske analysen utarbeidet av Eli Lilly konkluderes det med at behandling av depresjon med duloksetin er kostnadseffektivt sammenliknet med paroksetin og fluoksetin.

Klinisk effekt: Legemiddelverket har vurdert den kliniske dokumentasjonen lagt til grunn for å vise kostnadseffektivitet av duloksetin sammenliknet med paroksetin/fluoksetin. I den helseøkonomiske modellen er remisjonsrate benyttet som sentral parameter. Metaanalysen utført på studier som har sammenliknet duloksetin med paroksetin/fluoksetin viste en statistisk signifikant forskjell i remisjonsrate kun for en subgruppe av studiepopulasjonen. Denne forskjellen var grensesignifikant. Legemiddelverket mener det er knyttet stor usikkerhet til dette resultat av flere årsaker;

- Manglende opptitrering/høyere dosering av komparatorene gir et utilstrekkelig sammenligningsgrunnlag
- Sammenligningen med aktiv komparator er en sekundær måleparameter i de inkluderte studiene
- Sammenligningen mot fluoksetin som aktiv komparator er tatt fra to fase II-studier. Dette er dosetitreringsstudier og ikke hovedstudier
- Usikkert om en statistisk grensesignifikant effektforskjell er av klinisk relevans
- Effektparameteren remisjonsrate bør sees i sammenheng med det primære effektmålet endring i HAMD₁₇-skår

I Eli Lillys modell inngår også parametrene responsrate og andel som avslutter behandling. Datagrunnlaget mottatt for disse parametrene ser ut til å være tatt fra de samme studiene som er inkludert i metaanalysen av remisjonsratene. Dermed er det knyttet samme usikkerhet til disse parametrene som data hentet fra metaanalysen. I tillegg er dokumentasjonen mottatt for knapp til å kunne gjøre en fullverdig vurdering av disse parametrenes validitet.

Legemiddelverket mener samlet sett at dokumentasjonen lagt til grunn ikke gir belegg for å hevde en bedre klinisk effekt av duloksetin sammenliknet med paroksetin/fluoksetin.

Kostnadseffektivitet: Legemiddelverket finner valget av sammenlikning (en sammensatt komparator av paroksetin og fluoksetin) som svakt begrunnet. Verken fluoksetin eller paroksetin er det mest brukte eller det billigste antidepressive legemiddelet i Norge. Andre komparatorer ville vært vesentlig mer relevante. Videre kan en sammensatt komparator tilsløre forskjeller i pris, effekt og kostnadseffektivitet mellom legemidlene som inngår i komparatoren.

Legemiddelverket finner at det er knyttet betydelig usikkerhet til den helseøkonomiske analysen. Dette gjelder særlig:

- Validiteten av helseeffektdataene brukt i analysen, som remisjon, respons og andel som avslutter behandling.
- Ekstrapoleringen av effektdata fra 8 ukers studier i en modell med ett års analyseperiode
- Effekten på vesentlige utfallsmål som kvalitetsjusterte leveår og sykefravær er ikke målt direkte i en sammenlikning mellom de relevante antidepressiva i analysen. Disse effektene er i modellen basert på til dels svakt datagrunnlag, med potensielle skjevheter i anslagene.
- Noe av usikkerheten er belyst i sensitivitetsanalysene, men en potensielt vesentlig del er ikke tatt med i disse analysene.

Legemiddelverkets konklusjon: Svakt begrunnet valg av mindre relevant komparator, mangel på valid dokumentasjon av relevant helseeffekt og ellers stor usikkerhet knyttet til datagrunnlaget for, og resultatet av, den helseøkonomiske analysen gjør at Legemiddelverket på det nåværende tidspunkt *ikke finner at Eli Lilly har dokumentert tilstrekkelig at duloksetin er kostnadseffektivt sammenliknet med behandling med relevante referansealternativer.*

Statens legemiddelverk, 15.02.08

Erik Hviding
Seksjonssjef

Morten Aaserud
seniorrådgiver

Berte Hedding
forsker

Aase-Britt Holmboe
forsker

Enrique Jimenez
forsker

5. Referanser

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell Vilberg A, editor. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2007.
2. Reseptregisteret [database on the Internet]. Nasjonalt folkehelseinstitutt. 2008 [cited 28.01.2008]. Available from: www.reseptregisteret.no.
3. Sæterdal I. PE, Ringerricke T, Gjertsen M.K. Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007 Contract No.: Document Number|.
4. European Public Assessment Report - Cymbalta [database on the Internet]. EMEA. 2005 [cited 15.02.2008]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/19256704en6.pdf>.
5. Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2007 Dec;27(6):672-6.
6. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. Psychol Med. 1995 Nov;25(6):1171-80.
7. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) guideline; CG23 Depression: Full guideline (amended). The British Psychological Society and Gaskell; 2007 [cited 2008 05.02].
8. Sobocki P, Ekman M, Agren H, Runeson B, Jonsson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. Int J Clin Pract. 2006 Jun 6.
9. Kristiansen IS. Hvor mye bør samfunnet være villige til å betale for helseforbedringer? In: Bringedal B, Iversen, T., Kristiansen, I.S., editor. VERDIEN AV LIV OG HELSE - Hvor mye bør samfunnet være villig til å betale for helseforbedringer. Oslo; 2003.