

# Refusjonsrapport

Agomelatin (Valdoxan) til behandling av depresjon.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

13-06-2013

Statens legemiddelverk

## FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for agomelatin (Valdoxan) 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 depressive episoder hos voksne. Valdoxan er indisert for voksne.

### Bakgrunn:

Agomelatin (Valdoxan) er indisert for behandling av depressive episoder hos voksne. Servier har søkt om refusjon for Valdoxan som annenlinjebehandling, dvs når SSRI eller SNRI ikke kan eller bør benyttes - f.eks p.g.a. manglende effekt eller uakseptable bivirkninger.

Bupropion er den eneste av de antidepressive legemidlene som har et eksplisitt annenlinje vilkår for forhåndsgodkjent refusjon, og det er forventet at det hovedsakelig er bupropion som vil fortrenses som annenlinjebehandling. Legemiddelverket har derfor lagt hovedvekt på sammenlikningen av agomelatin med bupropion.

Vi vurderer at de to faglige kriteriene om hhv. alvorlighet og langvarighet er oppfylt for refusjonssøknaden. Moderat til alvorlig depresjon anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet. Dersom medikamentell behandling anses nødvendig, er det som regel behov for vedlikeholdsbehandling i 6 mnd. For tilbakevendende depresjon med funksjonstap kan det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling av lengre varighet. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

Den kliniske effekten av agomelatin er dokumentert ved bruk til depressive episoder hos voksne. Legemiddelverket mener derimot at agomelatin ikke i tilstrekkelig grad har dokumentert bedre effekt på de sentrale utfallsmål som tilbakefall og remisjon sammenliknet med bupropion.

Søker har sendt inn en modellbasert helseøkonomisk analyse. I analysen sammenliknes agomelatin med flere andre antidepressiva og med placebo for annenlinjebehandling av depressive episoder hos voksne. Kostnader og kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for de ulike behandlingene sammenliknes. Legemiddelverket har lagt hovedvekt på sammenlikningen mellom agomelatin og bupropion.

Søker konkluderer med at agomelatin er kostnadseffektivt sammenliknet med bupropion.

Legemiddelverket mener imidlertid at de sentrale forutsetningene for denne konklusjonen ikke er tilstrekkelig dokumentert. De helt sentrale parameterne i den helseøkonomiske modellen er effektestimaterne for hhv. tilbakefall (relapse) og remisjon. I vår vurdering av disse parameterne konkluderer vi med at det ikke er tilstrekkelig vist at agomelatin har bedre effekt enn bupropion. I tillegg er det stor usikkerhet knyttet til en rekke andre antagelser som er gjort. Disse problematiske forholdene er blant annet knyttet til at det er så store forskjeller i pasientpopulasjonen i studiene.

Etter Legemiddelverkets vurdering har ikke søker dokumentert en samlet mereffekt av agomelatin sammenliknet med bupropion. Samtidig er prisen på agomelatin høyere enn prisen for bupropion, [REDACTED]. Dette medfører at det etter Legemiddelverkets vurdering ikke er tilstrekkelig dokumentert at agomelatin er kostnadseffektivt sammenliknet med bupropion for den aktuelle pasientgruppen til de gjeldende legemiddelpriser. Legemiddelforskriftens §14-3 faglige kriterium om kostnadseffektivitet anses derfor ikke som oppfylt.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Valdoxan (agomelatin) ikke innvilges generell refusjon ved behandling av depressive episoder hos voksne.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>6</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>7</b>
1.1 DEPRESJON .....	7
1.2 BEHANDLING .....	7
1.2.1 Behandling med agomelatin (Valdoxan) .....	8
1.2.2 Valg av komparator .....	9
1.2.3 Behandling med bupropion (Wellbutrin Retard) .....	10
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR AGOMELATIN (VALDOXAN)</b> .....	<b>11</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	11
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON .....	14
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	14
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	15
2.2.3 Oppsummering .....	17
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV AGOMELATIN (VALDOXAN)</b> .....	<b>17</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	18
3.1.1 Analyseperspektiv .....	20
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	20
3.1.3 Intervensjon .....	20
3.1.4 Komparator .....	20
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data) .....	20
3.1.6 Kostnader (input data).....	21
3.2 RESULTATER .....	23
3.2.1 Kostnadseffektivitet.....	23
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSE.....	24
3.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	24
3.5 OPPSUMMERING .....	25
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>25</b>
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN .....	25
<b>5 KONKLUSJON</b> .....	<b>26</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>27</b>

**SØKNADSLOGG**

Refusjonssøker: Servier Danmark

Preparat: Valdoxan  
Virkestoff: agomelatin

Indikasjon:

Behandling av depressive episoder hos voksne. Valdoxan er indisert for voksne.

ATC-nr: N06A X22

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 10-07-2012  
Saksbehandling startet: 17-07-2012  
Opphold i saksbehandlingen: 88 dager  
Vedtak fattet: 13-06-2013  
Saksbehandlingstid: 243 dager

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Depresjon

Depresjon er en bred og heterogen diagnosegruppe, der sentrale symptomer er senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi (1). Andre vanlige symptomer er:

- redusert konsentrasjon og oppmerksomhet
- redusert selvfølelse og selvtillit
- skyldfølelse og mindreverdighetsfølelse
- negative og pessimistiske tanker om fremtiden
- tretthet, initiativløshet og beslutningsvegring
- tanker og planer om selvmord
- søvnforstyrrelser
- redusert eller økt appetitt
- angst
- psykomotorisk retardasjon eller agitasjon

Verdens helseorganisasjon rangerer depresjon på en fjerdeplass over de ti lidelser i verden som medfører størst tap av livskvalitet og leveår (1). En norsk studie viste at depresjon er en sterk risikofaktor for å falle ut av inntektsgivende arbeid i kortere eller lengre tid, og en viktig medvirkende faktor for uførhet (1).

### 1.2 Behandling

Nasjonale retningslinjer for behandling av voksne med depresjon (1) skiller mellom mild til moderat depresjon og moderat til alvorlig depresjon. Det pekes på at medikamentell behandling (antidepressiver) ikke anbefales som initial behandling for milde former av depresjon, da ulempene ved slik behandling er større enn fordelene. Evidens fra randomiserte kontrollerte kliniske studier tyder på at for mange pasienter med mild og moderat depresjon er det få klinisk viktige forskjeller i effekt mellom antidepressiva og placebo (1).

Ved moderat til alvorlig depresjon anbefales strukturert psykologisk behandling (kognitiv terapi/ kognitiv atferdsterapi, atferdsterapi med målrettet aktivisering eller interpersonlig terapi) i tillegg til medikamentell behandling (1).

*Varighet av behandling:* Når remisjon oppnås, bør behandlingen fortsette med samme dose i minst 6-12 måneder for å unngå tilbakefall (2).

Retningslinjene gir ingen klare føringer for hvilke medikamentgrupper som bør benyttes når det er indisert med antidepressiva. Mulige valg er:

- selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI; for eksempel citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin)
- kombinerte serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (venlafaksin, duloksetin)

- noradrenalin reopptakshemmer (reboksetin)
- selektiv reversibel hemmer av monoaminooksydase (moklobemid)
- presynaptiske alfa2reseptor antagonisters postsynaptiske 5HT2 antagonisters (mianserin, mirtazapin)
- kombinert noradrenalin- og dopaminreopptakshemmer (bupropion)

Norsk elektronisk legehåndbok gir føringer for preparatvalg (2):

- Det er ikke påvist sikker forskjell i antidepressiv effekt mellom ulike antidepressiver brukt i allmennpraksis, men bivirkningene varierer betydelig mellom ulike grupper
- En metaanalyse konkluderer likevel at escitalopram og sertralin peker seg ut som de beste i forhold til effekt og akseptabilitet (2)

Blant legemidlene som benyttes til behandling av depresjon, er escitalopram i henhold til Reseptregisteret desidert mest bruk (> 100.000 individuelle brukere i 2012). Etter escitalopram er det en rekke legemidler som hadde rundt 30.000 brukere i 2012: mirtazapin (5HT2-reseptorantagonist), citalopram (SSRI), sertralin (SSRI), mianserin (5HT2-reseptorantagonist), venlafaxin (SNRI).

Enkelte av disse legemidlene har også andre indikasjoner enn behandling av depresjon (som f.eks panikkklidelse, generalisert angst, eller tvangslidelse).

**Kommentar:** *Moderat til alvorlig depresjon anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet. Dersom medikamentell behandling anses nødvendig, er det som regel behov for vedlikeholdsbehandling i 6 mnd. For tilbakevendende depresjon med funksjonstap kan det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling av lengre varighet. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.*

### 1.2.1 Behandling med agomelatin (Valdoxan)

Agomelatin er et nytt behandlingsprinsipp ved depressive lidelser hos voksne. Det stimulerer melatonin-reseptorene MT1 og MT2 og blokkerer serotonin-reseptorene 5-HT2C (og 5-HT2B). Disse mekanismene er antatt å øke nivåene av dopamin og noradrenalin i områder av hjernen som er involvert i kontroll av stemningsleiet. Agomelatin kan også bidra til å normalisere søvnsyklus.

Valdoxan er en filmdrasjert 25 mg tablett. Anbefalt dosering er 25 mg en gang daglig ved sengetid. Hvis ikke det er symptombedring etter 2 uker, kan dosen økes til 50 mg (to tabletter samtidig) daglig ved sengetid. Pasienter bør behandles tilstrekkelig lenge, minst 6 måneder for å sikre at de er symptomfrie.

### Korttidseffekt - remisjon (3)

Remisjon, dvs reduksjon av symptomer til et forhåndsdefinert, lavt nivå, var primært endepunkt i 6 randomiserte, kontrollerte studier (hvorav en dose-responsstudie). Ved behandlingsslutt etter 6 eller 8 uker viste agomelatin signifikant bedre effekt enn placebo i



kun 3 av disse korttidsstudiene. En studie var negativ. I de øvrige to studiene der agomelatin ikke viste effekt vs placebo, viste heller ikke aktiv kontroll (paroksetin/fluoksetin) effekt, og Servier anser studiene som «ikke konklusive».

Blant de 3 positive, placebokontrollerte korttidsstudiene hadde en av studiene aktiv kontrollarm. Effekten av agomelatin og paroksetin var i denne studien sammenlignbar. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) konkluderte med at agomelatin 25 mg sannsynligvis har lavere effekt enn andre antidepressiva. En metaanalyse av de 6 pivotale studiene estimerer at effektforskjellen mellom agomelatin og placebo ligger rundt 1,5 på HAM-D skalaen (95 % KI [0,80-2,22] ), men analysen inkluderer også subterapeutiske doser på hhv 1mg og 5 mg (3). En samleanalyse av de tre positive placebokontrollerte studiene viste også at effekten var større blant pasienter med høy baseline score i hht HAMD-17 skalaen (4).

### **Forebygging av tilbakefall – relapse (3)**

Forebyggende effekt på tilbakefall ble undersøkt i to langtidsstudier der respondere etter 8-10 ukers åpen behandling med agomelatin ble randomisert til agomelatin eller placebo. Den ene studien viste ingen forskjell i tid til tilbakefall i forhold til placebo. Den andre studien viste en statistisk signifikant lengre tid til tilbakefall enn placebo, på linje med SSRI.

### **Bivirkninger**

Bivirkningene var vanligvis lette eller moderate og oppsto i de første behandlingsukene. De vanligste er hodepine, kvalme, magesmerter, svimmelhet, tørr munn, diare, somnolens, utmattelse, angst m.fl. (3, 5)

Selv om bivirkningsprofilen ble ansett som gunstig, ble det av CHMP knyttet en viss bekymring til påvirkning av leverfunksjon og bruk ved redusert leverfunksjon. Agomelatin er kontraindisert ved nedsatt leverfunksjon og det kreves testing av leverfunksjon for samtlige pasienter ved behandlingsstart, etter 3 uker, etter 6 uker, etter 12 uker, etter 24 uker og deretter når det er klinisk indisert (5).

#### **1.2.2 Valg av komparator**

Servier har søkt om refusjon som annenlinjebehandling, dvs når SSRI eller SNRI ikke kan eller bør benyttes (f.eks manglende effekt eller uakseptable bivirkninger). Den første innsendte legemiddeløkonomiske analysen baserte seg imidlertid på en nettverksmetaanalyse der det ble forsøkt vist at agomelatin var kostnadseffektivt i forhold til samtlige inkluderte antidepressiva<sup>1</sup> bortsett fra venlafaksin. De fleste antidepressiva har refusjon i dag, men det er kun bupropion (Wellbutrin Retard) som har refusjonsvilkår i tråd med annenlinjebehandling:

---

<sup>1</sup> Bupropion, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, mirtazapin, paroksetin, sertralin, venlafaksin

*Vilkår 142: Refusjon ytes kun til pasienter som har forsøkt SSRI eller SNRI med utilstrekkelig effekt og/eller uakseptable bivirkninger. Dette må dokumenteres i journalen.*

Etter Legemiddelverkets oppfatning vil det i hovedsak være bupropion som fortrenses av agomelatin, selv om det er rimelig å anta at det vil forekomme en viss fortrenkning av øvrige førstelinjeantidepressiva også, for eksempel ved at agomelatin kan tas i bruk i stedet for at et annet av førstelinjealternativene forsøkes.

Det finnes mange førstelinjealternativer til behandling av moderat til alvorlig depresjon. Mest brukt i 2011 var escitalopram spesielt, og SSRI generelt (den eksakte fordelingen er vanskelig å fastsette, da enkelte av medikamentene har andre indikasjoner i tillegg til depresjon). Det vil antagelig variere hvilke av de øvrige SSRIs som benyttes etter at escitalopram har feilet, og det er ingen ting i veien for å forsøke et av de andre førstelinjealternativene før man behandler med annenlinjealternativer. Bupropion er den eneste av de antidepressive legemidlene som har et eksplisitt annenlinjevilkår for forhåndsgodkjent refusjon, og det er forventet at det hovedsakelig er bupropion som vil fortrenses som annenlinjebehandling.

Legemiddelverket ba derfor Servier om en oppdatert analyse, der bupropion var sammenligningsalternativ.

### *1.2.3 Behandling med bupropion (Wellbutrin Retard)*

Wellbutrin Retard er indisert for behandling av depressive episoder. Anbefalt startdose er 150 mg én gang daglig. En optimal dosering kunne ikke fastslås ut fra kliniske studier. Hvis ikke forbedring av tilstanden ses etter 4 ukers behandling med 150 mg, kan dosen økes til 300 mg, gitt en gang daglig. Bupropion kan virke stimulerende og kan føre til søvnevansker, og det bør derfor tas om morgenen.

Bupropion er en selektiv hemmer av neuronalt reopptak av katekolaminer (noradrenalin og dopamin) med minimal effekt på reopptak av indolaminer (serotonin) og inhiberer ikke monoaminoksidaser. Virkningsmekanismen for bupropions antidepressive effekt er ukjent. Det antas imidlertid at virkningen er mediert via noradrenerge og/eller dopaminerge mekanismer.

De vanligste bivirkningene er gastrointestinale plager slik som kvalme, magesmerter og forstoppelse, cerebrale slik som søvnevansker, hodepine, svimmelhet, konsentrasjonsvansker og uro. Allergiske reaksjoner slik som utslett og kløe er heller ikke uvanlig. Smaksforstyrrelser er også beskrevet (6).

Wellbutrin har forhåndsgodkjent refusjon ved refusjonskode -73: Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse, med refusjonsvilkår 142: Refusjon ytes kun til pasienter som har forsøkt SSRI eller SNRI med utilstrekkelig effekt og/eller uakseptable bivirkninger. Dette må dokumenteres i journalen.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR AGOMELATIN (VALDOXAN)

Markedsføringstillatelsen til Valdoxan er basert på en rekke randomiserte, kontrollerte studier, noen var positive, noen negative, og noen ikke konklusive. CHMP har vurdert at korttidseffekten av agomelatin nok ikke er like god som for SSRI, men den ene relapsestudien (045) tyder på effekt på linje med SSRI (3). Etter en totalvurdering av nytte/risikoforholdet, inkludert et program for monitorering av leverpåvirkning, konkluderte CHMP med at den viste effekten var tilstrekkelig til å være et klinisk alternativ for noen pasienter.

***Kommentar:** På et overordnet nivå har agomelatin dokumentert og klinisk relevant virkning til behandling av moderat til alvorlig depresjon. Dokumentasjon av effektstørrelsen i forhold til effekt av komparator vil bli behandlet videre i rapporten.*

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

I den først tilsendte analysen fra Servier ble venlafaksin benyttet som «direkte komparator», og bupropion, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, mirtazapin, sertralin og paroksetin som «indirekte komparatorer». En rekke kliniske parametere ble hentet fra sammenlignende studier, andre ble basert på metaanalyser eller antagelser. På forespørsel fra Legemiddelverket ble det innsendt ny dokumentasjon og sammenligning der bupropion er benyttet som hovedkomparator, og i det følgende blir kun denne dokumentasjonen gjennomgått.

De viktigste endepunktene for effekt er hhv remisjon og tilbakefall (relapse). Disse effektmålene er helt sentrale for vurdering av den kliniske effekten, og er også de parametere som synes å ha størst betydning i den helseøkonomiske modellen.

**Tabell 1 Remisjon**

REMISJON	Rush et al 2006 STAR*D (7)	Thase et al 2005 (8)	Hale et al 2010 (study 045) (9)
Design	Randomisert studie, åpen, ikke placebokontrollert annen linje studie etter behandling med <b>citalopram</b> i første linje	Metaanalyse med individuelle data poolet fra 7 studier der <b>bupropion</b> er sammenlignet med «SSRI» (fluoksetin, sertralin eller paroksetin)	Randomisert, dobbeltblind studie der <b>agomelatin</b> er sammenlignet med fluoksetin
Pasientpopulasjon	Pasienter med MDD <sup>2</sup> uten remisjon ved behandling med citalopram eller som ikke tolererte citalopram i	≥ 18 på HAMD-17  Gjennomsnitt: 22,5 (bupropion), 22,4 («SSRI»)	≥ 25 på HAMD-17  Gjennomsnitt: 28,5 (agomelatin), 28,7 (fluoksetin)

<sup>2</sup> MDD: Major Depressive Disorder

	første linje. Gjennomsnittlig HAMD-17 score <sup>3</sup> ved inngang til studien var 21,8. Ved start på 2. linje behandling var gjennomsnitt 18,5 på HAMD-17.		
Intervensjon	Bupropion SR, sertralin eller venlafaksin ER	Bupropion	Agomelatin
Komparator		Pooled data av «SSRI» (7 studier, hvorav 3 med fluoksetin)	Fluoksetin
Utfallsmål	Remisjon definert som totalscore $\leq 7$ på HRSD-17	Remisjon definert som score $\leq 7$ på HAMD-17 etter 6 eller 8 uker	Endring fra baseline til siste målte verdi på HAMD-17 skalaen. Remisjon definert som score $\leq 6$ etter 8 uker
Resultat	Remisjonsrater: 21,3 % bupropion, 17,6 % sertralin, 24,8 % venlafaksin. Ingen signifikant forskjell mht utfall, tolerabilitet eller uønskede hendelser	Remisjonsrate: 47 % bupropion 47 % «SSRI»  Fluoksetinstudiene:  Bupropion: 50 % Fluoksetin 40 %  Bupropion 47 % Fluoksetin 42 % Placebo 36 %  Bupropion 40 % Fluoksetin 42 % Placebo 40 %	Remisjonsrate*: 32 % agomelatin 28,4 % fluoksetin  *n.s. p=0.381
SLV kommentar:		Indirekte sammenligning mot «SSRI» er mindre relevant enn studiene med samme komparator (fluoksetin)	

## Tabell 2 Relapse

<b>RELAPSE</b>	Weihs et al (2002) (10) (n=423)	Goodwin et al (11) (Study 041) (n=339)	<b>Ikke innsendt</b> (upublisert) (3) (Study 021) (n=367)
Design	Åpen fase (bupropion SR 300 mg) etterfulgt av	Åpen fase (agomelatin 25 mg evt økt til 50 mg) etterfulgt av	Åpen fase (agomelatin 25 mg evt økt til 50 mg)

<sup>3</sup> HAMD-17, HRSD, HDRS, HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression. Spørreskjema som måler grad av depresjon. Fylles ut av kliniker. Originalversjonen har 17 ledd.

	dobbelblind randomisert fase der pasientene ble behandlet med <b>bupropion SR 300 mg</b> eller placebo i 44 uker.	dobbelblind fase der pasientene ble randomisert til videre behandling med <b>agomelatin</b> eller placebo i 24 uker (44 uker).	etterfulgt av dobbeltblind fase der pasientene ble randomisert til videre behandling med <b>agomelatin</b> eller placebo i 34 uker.
Pasientpopulasjon	Recurrent MDD. Pasienter inkludert hvis de før behandling hadde $\geq 18$ på HAMD-21. Pasienter med respons etter 8 ukers behandling med bupropion SR 300 mg.	Recurrent MDD. Pasienter inkludert hvis de før behandling hadde $\geq 22$ på HAMD-17 og med respons etter 8/10 ukers behandling med agomelatin, eller HAMD-17 $\leq 10$ ved randomisering	Pasienter inkludert hvis de før behandling hadde $\geq 22$ på HAMD-17 og med respons etter 8 ukers behandling med agomelatin.
Alvorlighetsgrad DSM-IV	84 % av pasientene «moderate» 16 % av pasientene «severe» i bupropion gruppen	52 % av pasientene «moderate» 48 % av pasientene «severe»	
Alvorlighetsgrad HAMD-17		80 % av pasientene hadde svært alvorlig depresjon i utgangspunktet $\geq 25$ på HAMD-17 (3). Gj.snitt score: 27,0 ved inklusjon i åpen fase	46 % av pasientene hadde svært alvorlig depresjon i utgangspunktet $\geq 25$ på HAMD-17
Intervensjon	Bupropion SR 300 mg	Agomelatin	Agomelatin
Komparator	Placebo	Placebo	Placebo
Utfallsmål	Relapse definert som «behov for farmakologisk intervensjon eller elektrokonvulsiv behandling». HAMD-17 var 11-30 (gjennomsnitt 21) på relapsetidspunktet.	Relapse def som $\geq 16$ på HAMD-17	Relapse def som $\geq 16$ på HAMD-17
Resultat	Relapse rate:  Bupropion: 37 % Placebo: 52 %	Relapse rate totalpopulasjon (24 uker): Agomelatin: 20,6 % Placebo: 41,4 %  Relapse i subgruppe med HAMD-17 $\geq 25$ :  Agomelatin: 21,9 % Placebo: 45,1 %  Relapse rate (etter 44 uker, frivillig forlengelse av studien på 20 uker):  Agomelatin: 23,9 % Placebo: 49,9 %	Relapse rate totalpopulasjon:  Agomelatin: 25,9 % Placebo: 23,5 %  Relapse i subgruppe med $\geq 25$ på HAMD-17:  Agomelatin: 21,3 % Placebo: 31,3 %

## 2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

### 2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)<sup>4</sup>

#### **Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe**

Det finnes ingen spesifikke annenlinjestudier for agomelatin i MDD (4). De innsendte studiene for agomelatin er gjort blant pasienter med moderat eller alvorlig depresjon, og det er inkludert en relativt stor andel av pasienter med alvorlig depresjon i de studiene der det er påvist effekt vs placebo. Det er gjennomgående inkludert større andel av pasienter med alvorlig depresjon i de fremlagte studiene for agomelatin enn for bupropion. Dette er mest problematisk i forhold til vurdering av langtidseffekten på tilbakefall (relapse). De benyttede studiene har svært ulik rekruttering av moderat vs alvorlig deprimerte pasienter. I bupropionstudien hadde 16 % av pasientene alvorlig depresjon i hht DSM-IV, mens tilsvarende tall i agomelatinstudien var 48 %. Disse studiene er placebokontrollerte. Det er forventet at effektstørrelsen av det aktive medikamentet sammenlignet med placebo øker med symptomenes alvorlighet, og kan bli minimal (i gjennomsnitt) blant pasienter med milde eller moderate symptomer (12).

#### **Intervensjon i forhold til klinisk praksis**

Dosering av agomelatin som er benyttet i studiene er i hovedsak i tråd med godkjent SPC, dvs. oppstart med 25 mg, og mulig økning til 50 mg ved manglende effekt etter 2 uker.

#### **Komparator i forhold til klinisk praksis**

Remisjon: Søker har tatt utgangspunkt i en metaanalyse som består av poolede data fra 7 studier der bupropion er sammenlignet med ulike SSRI. I enkeltstudiene der bupropion er sammenlignet med fluoksetin (som er felles anker i den indirekte sammenligningen med agomelatin) er gjennomsnittsdosering av bupropion 282 mg/dag – 338 mg/dag.

Relapse: I den dobbeltblinde fasen av bupropionstudien var gjennomsnittlig dose av bupropion 290 mg.

Doseringen benyttet i disse studiene er i tråd med SPC for bupropion (startdose 150 mg som kan økes til 300 mg etter 4 uker om nødvendig).

#### **Resultater/utfallsmål (endepunkter)**

Remisjon: For korttidsendepunktet «remisjon» har søker har valgt å benytte en indirekte sammenligning mellom agomelatin og bupropion med fluoksetin som felles komparator.

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

I den benyttede agomelatinstudien var remisjonsraten for hhv agomelatin og fluoksetin 32,0 % og 28,4 %. Det var ikke en signifikant forskjell mellom gruppene (det var imidlertid signifikant forskjell mht nedgang i HAMD-17 score fra baseline:  $-17,3 \pm 7,3$  for agomelatin og  $-16,0 \pm 8,4$  for fluoksetin).

Pasientene inkludert i agomelatinstudien ser i gjennomsnitt ut til å ha en mer alvorlig depresjon enn pasientene i den poolede metaanalysen av bupropion vs SSRI (Tabell 1). Det er problematisk at søker benytter effektestimater for bupropion (47 %) sammenlignet med totalpopulasjonen av *samtlig* SSRI i studien (47 %). Enkeltstudiene inkludert i metaanalysen, gir et noe annet bilde av effekten av bupropion vs den virkelige felles komparatoren (fluoksetin):

Referanse	Andel med remisjon «SSRI»	Andel med remisjon bupropion	Andel med remisjon fluoksetin	Andel med remisjon placebo	Andel med remisjon agomelatin
Thase 2005 (8)	47 %	47 %			
Feighner 1991 (13)		50 %	40 %	n.a.	
Coleman 2001 (14)		47 %	42 %	36 %	
Thase 2005 (8) (data on file)		40 %	42 %	40 %	
Hale 2010 (9)			28,4 %		32,0 %

De numerisk høyere effektstørrelsene i bupropion- vs fluoksetinstudiene kan henge sammen med lavere alvorlighetsgrad blant de inkluderte pasientene. Servier benytter ikke disse estimatene direkte, men setter remisjonsraten lik for agomelatin og bupropion i den legemiddeløkonomiske analysen, og hevder at dette er et «konservativt estimat».

Relapse: For langtidsendepunktet «relapse» gjør søker en indirekte sammenligning mellom bupropion SR og agomelatin med placebo som felles komparator. Utfallsmålet «relapse» er ikke likt definert i de to studiene. I agomelatinstudien er relapse definert som en økning til  $\geq 16$  på HAMD-17 skalaen. I bupropionstudien (Weihs et al, (10)) er endepunktet definert ved blant annet «behov for farmakologisk intervensjon eller elektrokonvulsiv behandling», og HAMD-21 på relapsetidspunktet varierte mellom 11 og 30.

Bupropionstudien var utført med en lavere andel av alvorlig deprimerte pasienter enn agomelatinstudien. Dette gjør en indirekte sammenlikning svært usikker.

### 2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Da det verken finnes annenlinjestudier for agomelatin eller studier som sammenligner agomelatin med bupropion direkte, har søker vært nødt til å gjøre en indirekte sammenligning mellom agomelatin og bupropion, og gjort antagelse om at den *relative* effekten av preparatene vil være den samme i annen som i førstelinjebehandling. En forutsetning for at en indirekte sammenlikning skal være valid er at de inkluderte studiene

er tilstrekkelig like med hensyn på populasjon, intervensjon (f. eks behandlingsvarighet og dosering) og effektmål. Det må dokumenteres at denne forutsetningen er oppfylt.

### **Remisjon**

For korttidsendepunktet «remisjon» har søker valgt å benytte en indirekte sammenligning med fluoksetin som felles komparator. Pasientene inkludert i agomelatinstudien ser i gjennomsnitt ut til å ha en mer alvorlig depresjon enn pasientene i den pooled metaanalysen av bupropion vs SSRI.

Remisjonsraten for henholdsvis agomelatin og fluoksetin var 32,0 % vs 28,4 %. Servier benytter ikke disse estimatene direkte, men setter remisjonsraten lik for agomelatin og bupropion i analysen, og hevder at dette er et «konservativt estimat». Selv om agomelatin har numerisk høyere responsrate enn fluoksetin i denne studien (9), finnes det andre studier der agomelatin ikke har vist bedre effekt enn placebo, mens fluoksetin (som aktiv kontroll) har vist bedre remisjonsrate enn placebo (3).

Pasientpopulasjonen i de ulike studiene har noe ulik alvorlighetsgrad. Det finnes kun en studie som direkte sammenligner agomelatin med fluoksetin, og denne ser ut til å vise bedre effekt enn mange av de øvrige agomelatinstudiene (med andre komparatorer eller med fluoksetin kun som aktiv kontroll). Søker har utelatt å isolere bupropionstudiene med fluoksetin som komparator, og benytter kun samleestimatet fra en metaanalyse som ser på «SSRI» samlet. *Legemiddelverket er ikke enig i at det nødvendigvis er en konservativ antagelse å sette korttidseffekten av agomelatin lik bupropion basert på fremlagt dokumentasjon.*

### **Relapse**

Det er utført to placebokontrollerte studier med agomelatin der forebygging av tilbakefall er primært endepunkt (3). Den første studien (Study 021, se Tabell 2) viste ikke lavere tilbakefallsrate enn placebo. I den andre studien, som er den søker har sendt inn, er det statistisk signifikant lengre tid til tilbakefall for agomelatin i forhold til placebo. Denne studien inkluderte betydelig flere pasienter med alvorlig depresjon enn Study 021. Agomelatin har mao. vist dårligere effekt i forhold til placebo blant pasienter der en lavere andel hadde alvorlig grad av depresjon.

Den innsendte bupropionstudien var utført med en lavere andel av alvorlig deprimerte pasienter enn agomelatinstudien, og man kan anta at resultatene ved bruk av bupropion også ville blitt bedre med større andel av pasienter med alvorlig depresjon.

*På grunn av at det er stor forskjell med hensyn til pasientenes alvorlighetsgrad i de to fremlagte studiene (10, 11), mener Legemiddelverket at det ikke kan konkluderes med at agomelatin har en lavere tilbakefallsrate enn bupropion.*



### 2.2.3 Oppsummering

De viktigste endepunktene for effekt er hhv remisjon og tilbakefall (relapse). Disse endepunktene er også helt sentrale i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket legger følgelig større vekt på studier med disse parametrene som primære endepunkter, enn studier som har andre primære endepunkter, som for eksempel søvnmønster, seksuell funksjon etc.

Når det gjelder remisjonsrate er studiene ikke helt sammenlignbare i forhold til alvorlighet av depresjon hos pasientene – i agomelatinstudien til Hale et al (9) har pasientene ved inklusjon i gjennomsnitt en HAMD-17 score på 28,5 mot 22,5 for bupropion. Det er usikkert hvilken betydning en forskjell av denne størrelsesorden har for resultatene. Det er tilsynelatende større absolutt forskjell mellom effektestimaterne for bupropion og fluoksetin enn mellom agomelatin og fluoksetin. Søker har lagt til grunn verdier fra sammenligningen mellom bupropion og de ulike SSRI samlet. Legemiddelverket mener det ville vært bedre å bruke verdiene fra studiene som sammenliknet bupropion og fluoksetin. Dette fordi det er fluoksetin som er komparator i agomelatinstudien som er brukt i analysene.

*Legemiddelverket mener det ikke er vist at det er et konservativt estimat å sette remisjonsrate for agomelatin lik bupropion.*

Tilbakefallsrate er forsøkt sammenlignet indirekte ved at en placebokontrollert bupropionstudie er sammenlignet med en placebokontrollert agomelatinstudie. Det er stor forskjell mht alvorlighetsgrad hos pasientene mellom disse studiene.

De inkluderte studiene er ikke tilstrekkelig like med hensyn på populasjon eller effektmål til å kunne dokumentere at agomelatin kliniske fordeler mht effekt i forhold til bupropion.

*Den kliniske effekten av agomelatin anses dokumentert i forhold til placebo, men ikke i forhold til bupropion. Legemiddelverket mener det ikke er tilstrekkelig vist at agomelatin har en bedre effekt på tilbakefall enn bupropion SR.*

## 3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV AGOMELATIN (VALDOXAN)

Søker har sendt inn en modellbasert cost-utility-analyse. I analysen sammenliknes agomelatin med flere andre antidepressiva og med placebo for annenlinjebehandling av depressive episoder hos voksne. Kostnader og kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for de ulike behandlingene sammenliknes.

Behandlingene som agomelatin sammenliknes med er hhv. venlafaksin, bupropion, escitalopram, fluoksetin, mirtazapin, paroksetin og sertralin. Legemiddelverket ønsket å konsentrere seg om sammenlikninger med de legemidlene som i størst grad antas å bli foretrukket av agomelatin, og søker ble derfor i løpet av saksbehandlingstiden bedt om å vise hva som i praksis er annenlinjebehandling i Norge. Da bupropion er det eneste antidepressivum som har forhåndsgodkjent refusjon med vilkår om annenlinjebehandling,

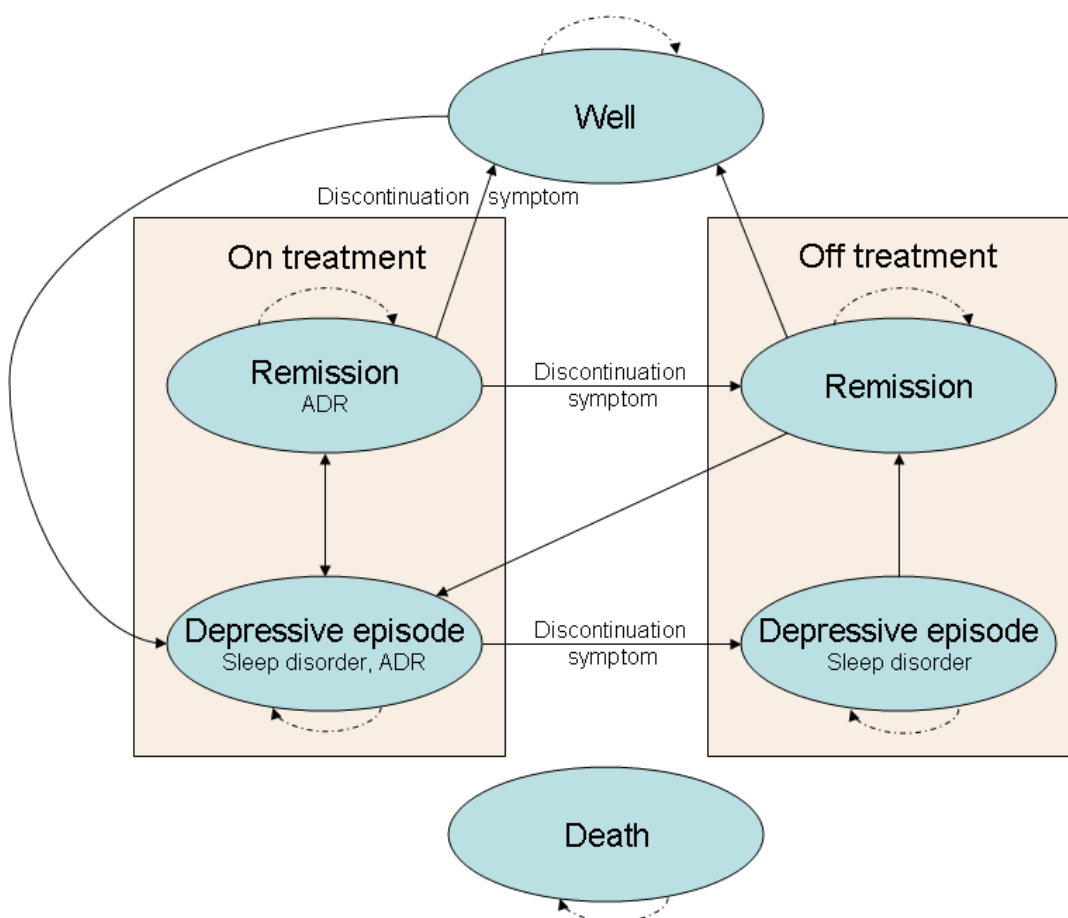
antar Legemiddelverket etter en samlet vurdering at det er bupropion som i størst grad vil fortrenge av agomelatin.

På basis av dette vil vi legge mest vekt på sammenlikningene mellom agomelatin og bupropion. Vi vil ikke presentere modellen, forutsetningene og analysene fullt ut, men fokusere på det som er avgjørende for vår konklusjon og vårt vedtak.

### 3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søkers analyser er gjort med en Markov-modell med 1-måneders sykluser. Tidshorisonten er 24 måneder i hovedanalysen. Markov-modellen består av seks helsetilstander som pasient kan være i: Frisk («well», «healthy»), depressiv episode under behandling, remisjon under behandling («on treatment», depressiv episode uten behandling («off treatment»), remisjon uten behandling, og død.

Figur 1 viser strukturen i modellen, herunder helsetilstandene og muligheter for overganger mellom disse tilstandene for pasientene.



Kilde: Søknaden

I modellsimuleringen begynner pasienten i en depressiv episode under behandling. Det er da en sannsynlighet for remisjon og således overgang fra tilstanden «depressiv episode under behandling» til tilstanden «remisjon under behandling». Overgangen skjer da fra en modellsyklus til neste syklus. Det er også en viss sannsynlighet for pasienten forblir i tilstanden «depressive episode» fra en syklus til neste syklus. Og det er en viss sannsynlighet for behandlingen avbrytes, slik at pasienten går over til tilstanden «depressiv episode uten behandling».

Risikoen for avbrudd av behandling er avhengig av hvilket legemiddel som brukes. Ved avbrudd vil det være en risiko for seponeringsreaksjoner (withdrawal syndrome), en risiko som avhenge av hvilket legemiddel som ble brukt.

I remisjon kan pasienten oppleve et tilbakefall (relapse) og en ny depressiv episode, eller havne i tilstanden “frisk” (etter å ha vært 6 måneder i tilstanden «remisjon»).

Ved tilbakefall (relapse) returnerer pasienten alltid til den opprinnelige legemiddelbehandlingen i denne modellen. I tilstanden «frisk» er det en viss risiko for å få en ny depressiv episode med behandling.

Det er en dødelighetsrisiko for hver av helsetilstandene. Den er uavhengig av tilstand, med unntak av «depressiv episode» der dødelighetsrisikoen antas dobbelt så høy som for de andre tilstandene. Dette for å gjenspeile økt risiko for selvmord.

Sannsynlighetene for remisjon, tilbakefall og død er uavhengig av hvor lang tid pasientene har vært i den gjeldende helsetilstand. Overgangssannsynligheten for hhv. tilbakefall (relapse) og behandlingsavbrudd avhenger imidlertid av tid i tilstand, og er implementert ved bruk av estimerte Weibull overlevelsesfunksjoner.

Pasientene kan få en bivirkning eller en søvnforstyrrelse i løpet av en depressiv episode. Søvnforstyrrelsen antas her å være knyttet til depresjon i seg selv og ikke til behandlingen. Risikoen for bivirkning av behandling er fast i modellen.

Det antas at pasientene får behandling med antidepressiva både under en depressiv episode og mens de er i remisjon. Fra og med annen syklus med en depressiv episode, og videre dersom de oppnår remisjon, økes dosering av legemidlet.

Til hver modellert helsetilstand og bivirkning er det knyttet helsenyttverdier, dvs. livskvalitetsverdier (QALY-vekter), og kostnader. Etter at alle syklusene er simulert, summeres samlet helsenytt målt i QALYs og samlede kostnader for pasientene for hver av behandlingsarmene i modellen. Basert på dette beregnes forskjellene i kostnader og effekt (som QALYs) mellom behandlingene som sammenliknes.

Basert på søkers enveis sensitivitetsanalyser synes de viktigste parameterne i modellen å være følgende effektparametre:

- Relative risikoer for å få hhv. tilbakefall (relapse) og remisjon

Også følgende variable synes å være viktige:

- Behandlingsavbrudd (inkludert eller ikke)
- Indirekte kostnader (inkludert eller ikke)
- Simuleringsperiode (lengde)
- Tid i remisjon (hovedanalysen: 6 måneder)

Følgende variable var ikke variert i enveis sensitivitetsanalysene, men Legemiddelverket anser også disse som viktige variable:

- Legemiddelkostnader, dvs. legemiddelpriser og -doser
- Livskvalitetsvekter ved de ulike helsetilstandene

### 3.1.1 Analyseperspektiv

Perspektivet er et begrenset samfunnsperspektiv. Søker har likevel beregnet legemiddelkostnadene i AUP inklusive mva. Analysene er gjort både med og uten indirekte kostnader knyttet til produksjonstap ved sykdom og kliniske hendelser.

### 3.1.2 Pasientpopulasjonen

Servier søker om at agomelatin får forhåndsgodkjent refusjon for annenlinjebehandling av pasienter med depresjon, og som ikke nådd behandlingsmålene med SSRIs eller SNRIs på grunn av bivirkninger eller manglende effekt.

Dette er også pasientgruppen som ideelt sett inngår i modellen. Ifølge søker finnes det imidlertid ikke kliniske studier for agomelatin i annenlinjebehandling.

Gjennomsnittsalderen på en pasient er 43 år ved start av analysen.

### 3.1.3 Intervensjon

Agomelatin gis med styrke 25 mg daglig. Andel av pasienter som får dobbel dose etter 1 periode er 13,6 %.

### 3.1.4 Komparator

Bupropion gis med styrke 283 mg daglig, basert på sluttdosen i STAR\*-D-studien (7). Andel av pasienter som får dobbel dose etter 1 periode er 0 %.

### 3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

#### Effekt

Effektdataene baserer seg på en indirekte sammenligning mellom agomelatin og bupropion via to ulike felles komparatorer:

- Remisjonsrate: fluoksetin felles komparator
- Relapse: placebo felles komparator

Søker legger til grunn at agomelatin har bedre effekt på remisjon enn bupropion relativt til fluoksetin, og setter remisjonsratene like, på nivå med bupropion i annenlinjestudien STAR\*D (7), dvs. remisjonsrate 21,3 %. Søker kaller dette et konservativt estimat for effekt.

Relapse rate er satt til 0,498 for agomelatin (20,6/41,4) og 0,714 (37/52) for bupropion, basert på effektdata fra hhv Goodwin et al (11) og Weihs et al (10).

### Helsenytte

Helsenytten ved de ulike behandlingene er målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Nyttevektene er hentet fra publiserte studier. Tabell 3 viser nytteverdiene brukt i analysene.

**Tabell 3 Nyttevekter**

		Kilde
Frisk	0,86	Sobocki et al 2006 (15)
Remisjon	0,81	«
Depressiv episode	0,57	«

Søker har også lagt inn reduksjon i nyttevekter ved bivirkninger av legemiddelbruken, ved søvnforstyrrelser og ved seponeringsreaksjoner.

### 3.1.6 Kostnader (input data)

#### Direkte kostnader

De direkte kostnadene i analysen inkluderer legemiddelkostnader og kostnader knyttet til hhv. depressive episoder og remisjon.

Legemiddelkostnadene (per enhet) for agomelatin og bupropion er vist i tabell 4. Startstyrken (25 mg) for agomelatin er basert på preparatomtalen. Idet det antas at 13,9 % av brukerne får dobbelt dose etter 1 periode blir gjennomsnittlig dose 28,475 mg. Gjennomsnittlig styrke for bupropion er satt lik gjennomsnittdosen i slutten av STAR\*D-studien (7).

**Tabell 4 Legemiddelkostnader per dag**

	Dose per dag	Kostnad per dag. Inkl mva. Kr	Merknad
Agomelatin	25 mg	13,59	I tillegg kommer kostnad ved at 13,9 % får dobbelt dose etter 1 periode (16)
Bupropion	283 mg	9,93	
Kilde: Søker, basert på Legemiddelverkets prisdatabase 2011			

Prisene i tabellen over er brukt i søkers økonomiske analyser. Prisene er fra 2011 og er basert på AUP inkl mva. Per 27.5.2013 er prisen 15,48 kr for agomelatin per dag med 28,475 mg dose. Dette er inklusive mva og er basert på pakning med 84 tabletter med styrke 25 mg. Per 27.5.2013 er prisen inkl mva for bupropion 11,18 kr per dag med 283 mg dose. Dette er basert på pakning med 90 tabletter med styrke 300mg.

Selv om vi ikke omtaler søkers analyser av agomelatin sammenliknet med de andre antidepressiva nærmere, viser vi for illustrasjon legemiddelkostnadene for de andre antidepressiva i Tabell 5.

**Tabell 5 Legemiddelkostnader per dag**

	Dose per dag	Kostnad per dag. Inkl mva. Kr	Merknad
Venlafaksin	75 mg	1,78	I tillegg kommer kostnad ved at 10,2 % får dobbelt dose etter 1 periode (16)
Duloksetin	70 mg	15,68	
Escitalopram	14 mg	1,96	
Fluoksetin	20 mg	3,81	
Mirtazipan	32,5 mg	3,60	
Paroksetin	29 mg	3,45	
Sertralin	87,5 mg	3,31	
Kilde: Søker, basert på Legemiddelverkets prisdatabase 2011			

Alle legemidlene utenom agomelatin, bupropion og duloksetin har trinnpris.

Enhetskostnadene ved depressive episoder og remisjon er basert på ressursbruk analysert i en svensk observasjonsstudie (15) og norske enhetskostnader fra Statistisk sentralbyrå ([www.ssb.no](http://www.ssb.no)). Kostnader knyttet til behandlingsavbrudd, søvnforstyrrelser og bivirkninger er relativt små og vil ikke bli nærmere berørt her.

Dette gir følgende direkte kostnader (ekskl. legemiddelkostnader):

**Tabell 6 Direkte kostnader**

	Kroner	Kilde
Frisk	0	Sobocki et al 2006 (15), Kim et al 2011 (17), Francois et al 2003 (18)
Remisjon	1394	«
Depressiv episode	2117	«

### Indirekte kostnader

Søker har inkludert indirekte kostnader knyttet til produksjonstap i sin hovedanalyse. Data for virkningen på sykefravær av depressive episoder er hentet fra en svensk observasjonsstudie (15). Antall sykefraværsdager per pasient ble så multiplisert med gjennomsnittsinntekt per arbeidstaker i Norge, basert på tall fra Statistisk sentralbyrå (www.ssb.no).

### 3.2 Resultater

I det følgende vises, hvis ikke annet er spesifisert, resultater fra søkers hovedanalyse. Det vises resultater fra den deterministiske analysen. Søker har også probabilistiske analyser, som ikke vises her.

#### 3.2.1 Kostnadseffektivitet

I tabellen under vises resultatene per pasient for hele modellsimuleringsperioden. Både framtidige kostnader, leveår og QALYs er diskonterte, med en rate på 4 % per år.

Søkers hovedanalyse. Kostnader i kr (2011) og QALY per pasient. Mva inkl i legemiddelprisene.			
	Agomelatin	Bupropion	Differanse
Kostnader			
- Legemiddelkostnadene til depresjonsbehandling	5366	3518	
- Direkte kostnader ellers	23448	24847	
- Indirekte kostnader	87165	95372	
Kostnader, uten indirekte kostnader	28814	28365	449
Kostnader, med indirekte kostnader	115979	123737	-7758
QALY	1,449	1,427	0,021
ICER, agomelatin vs bupropion. Kostnad per vunne QALYs			
- Uten indirekte kostnader			21012
- Med indirekte kostnader			Ago dominant
Kilde: Søker			

Søker konkluderer med at agomelatin er kostnadseffektivt sammenliknet med bupropion. I analysene der agomelatin sammenliknes med venlafaksin kommer søker til at venlafaksin er dominant, dvs. medfører både lavere kostnader og større QALY-gevinst. I analysene (med indirektekostnader) der agomelatin sammenliknes med hhv. duloksetin, escitalopram,

fluoksetin, mirtazapin, paroksetin, sertralin og placebo konkluderer søker med at agomelatin er dominant.

### 3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har utført enveis-, flerveis- og probabilistiske sensitivitetsanalyser – samt flere scenarioanalyser. Enveis sensitivitetsanalysene er omtalt i kapittel 3.1.

På forespørsel fra Legemiddelverket ble følgende scenarioanalyser med agomelatin, bupropion og placebo sendt inn:

Scenario 1: Ingen effektforskjell mellom agomelatin og bupropion mht hhv. remisjon og relapse. Relapse-rate ble her satt lik 0,714 for begge legemidlene, mens remisjonsraten var satt lik 21,3 % (som i hovedanalysen). Merkostnaden per QALY ble da 1 750 143 kr dersom indirekte kostnader ikke var inkludert og 953 949 kr dersom indirekte kostnader var inkludert. Legemiddelkostnadene inkluderte merverdiavgift.

Scenario 2: Laveste dose av hhv agomelatin og bupropion, dvs. hhv. 25 mg og 150 mg.

Scenario 3: Høyeste dose av hhv agomelatin og bupropion, dvs. hhv. 50 mg og 300 mg.

Scenario 4: Høyeste dose av hhv agomelatin og laveste dose av bupropion, dvs. hhv. 50 mg og 150 mg.

Scenario 5: Vektet gjennomsnittsdose av hhv agomelatin basert på hvor gjennomsnittsdosen lik 283 mg for bupropion ligger i mulighetsintervallet (150 mg – 400 mg ifølge søker), noe som betyr 38,60 mg for agomelatin.

I alle disse scenarioene er agomelatin dominerende sammenliknet med bupropion, ifølge søkers analyser.

### 3.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

I det følgende vurderer vi ikke alle forholdene ved de økonomiske analysene, men kun det som er vesentlig for vår konklusjon.

De helt sentrale parameterne i den helseøkonomiske modellen er effektestimatene for hhv. tilbakefall (relapse) og remisjon. Vi viser til vår vurdering av disse parameterne i kapittel 2.2. Der konkluderer vi slik:

- Legemiddelverket mener det ikke er tilstrekkelig vist at agomelatin har en bedre effekt på tilbakefall enn bupropion.
- Legemiddelverket mener det ikke er vist at det er et konservativt estimat å sette remisjonsrate for agomelatin lik bupropion.

I søkers analyser antas det at agomelatinpasientene står lengre på medikamentell behandling enn bupropionpasientene og at diskontinueringsraten derfor er forskjellig for de to legemidlene. Men denne antagelsen er bygget på en svært usikker indirekte sammenligning.



Etter Legemiddelverkets vurdering er det ikke dokumentert en samlet mereffekt av agomelatin sammenliknet med bupropion. Samtidig er prisen på agomelatin høyere enn prisen for bupropion. Legemiddelverket mener derfor det ikke er tilstrekkelig og robust dokumentert at agomelatin er kostnadseffektivt sammenliknet med bupropion for den aktuelle pasientgruppen til de gjeldende legemiddelpriser.

Denne vurderingen er uavhengig av at søker har regnet legemiddelprisene – for både agomelatin og bupropion – med merverdiavgift i analysene, noe som ikke er riktig i et samfunnsperspektiv.

### 3.5 Oppsummering

Basert på vurderingen i kapittel 3.4 konkluderer Legemiddelverket med at det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet ikke er oppfylt. Søker har ikke dokumentert at kostnadene ved bruk av agomelatin står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med bupropion.

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Agomelatin (Valdoxan) er indisert for behandling av depressive episoder hos voksne. Servier har søkt om refusjon for Valdoxan som annenlinjebehandling, dvs når SSRI eller SNRI ikke kan eller bør benyttes.

Bupropion er den eneste av de antidepressive legemidlene som har et eksplisitt annenlinje vilkår for forhåndsgodkjent refusjon, og det er forventet at det hovedsakelig er bupropion som vil fortreges som annenlinjebehandling. Legemiddelverket har derfor lagt hovedvekt på sammenlikningen av agomelatin med bupropion.

Legemiddelverket vurderer at de to faglige kriteriene om hhv. alvorlighet og langvarighet er oppfylt for refusjonssøknaden. Moderat til alvorlig depresjon anses å oppfylle Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet. Dersom medikamentell behandling anses nødvendig, er det som regel behov for vedlikeholdsbehandling i 6 mnd. For tilbakevendende depresjon med funksjonstap kan det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling av lengre varighet. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

Den kliniske effekten av agomelatin er dokumentert i forhold til placebo, men ikke i forhold til bupropion. Legemiddelverket mener det ikke er tilstrekkelig vist at agomelatin har en bedre effekt på tilbakefall enn bupropion.

Videre er det ikke vist at det er et konservativt estimat å sette remisjonsrate for agomelatin lik bupropion, slik søker har gjort i den helseøkonomiske analysen. I tillegg er det stor usikkerhet knyttet til en rekke andre antagelser som er gjort. Dette gjelder spesielt sammenligningen mellom agomelatin og bupropion med hensyn til diskontinueringsrate. Disse forholdene er blant annet knyttet til at det er så store forskjeller i pasientpopulasjonen i studiene.

Samtidig er prisen på agomelatin høyere enn prisen for bupropion, [REDACTED] Dette medfører at det etter Legemiddelverkets vurdering ikke er tilstrekkelig dokumentert at agomelatin er kostnadseffektivt sammenliknet med bupropion for den aktuelle pasientgruppen til de gjeldende legemiddelpriser. Legemiddelforskriftens §14-3 faglige kriterium om kostnadseffektivitet anses derfor ikke som oppfylt.

## 5 KONKLUSJON

Det er ikke sannsynlighetsovervekt for at behandling med agomelatin (Valdoxan) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Dette gjelder for annenlinjebehandling av depressive episoder hos voksne, og til innsendt dokumentasjon og aktuelle legemiddelpriser.

Statens legemiddelverk, 13-06-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Christina Kvalheim  
saksbehandler

Morten Aaserud  
saksbehandler

## REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. 2009.
2. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Depresjon. 2013 [updated 27.03.2013; cited 2013 04.04.2013]; Available from: <http://legehandboka.no/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/depresjoner/depresjon-3118.html>.
3. CHMP assessment report - Valdoxan. Procedure No EMEA/H/C/000915 2008.
4. Servier Danmark A/S. Economic Evaluation of agomelatine (Valdoxan) for Major Depressive Disorder in Norway. 25 May 2012.
5. Preparatomtale Valdoxan. 2009.
6. Legemiddelhandboka. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2013 [updated 20.06.2010; cited 2013 04.04.2013]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/54883>.
7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. The New England journal of medicine. 2006;354(12):1231-42. Epub 2006/03/24.
8. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. The Journal of clinical psychiatry. 2005;66(8):974-81. Epub 2005/08/10.
9. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. International clinical psychopharmacology. 2010;25(6):305-14. Epub 2010/09/22.
10. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. Biological psychiatry. 2002;51(9):753-61. Epub 2002/05/02.
11. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70(8):1128-37. Epub 2009/08/20.
12. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2010;303(1):47-53. Epub 2010/01/07.
13. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. The Journal of clinical psychiatry. 1991;52(8):329-35. Epub 1991/08/01.
14. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of

- bupropion sustained release and fluoxetine. *Clinical therapeutics*. 2001;23(7):1040-58. Epub 2001/08/25.
15. 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. *International journal of clinical practice*. 2006;60(7):791-8. Epub 2006/07/19.
  16. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(11):1723-32. Epub 2007/12/07.
  17. Kim K, Aas E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. *The journal of mental health policy and economics*. 2011;14(3):125-35. Epub 2011/11/26.
  18. Francois C, Toumi M, Aakhus AM, Hansen K. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor. Comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2003;4(1):12-9. Epub 2004/12/21.