

3. maj 2011

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N06A, antidepressiva, samt visse lægemidler i ATC-gruppe N03A, N05A og N05B til behandling af depression og/eller angst

Baggrund og indhold

Lægemiddelstyrelsen har som led i revurderingsprocessen anmodet Medicintilskudsnævnet om at revurdere tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N06, antidepressiva¹ samt visse lægemidler i ATC-gruppe N03A, N05A og N05B. **Bilag A** er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne².

Denne indstilling er en samlet indstilling for alle lægemidler i ATC-gruppe N06A og de lægemidler i N03A, N05A og N05B, der fremgår af **Bilag B**, og som er godkendt til markedsføring i Danmark og for hvilke, der per den 4. april 2011 er eller har været anmeldt en pris til Lægemiddelstyrelsen.

Nævnets indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler³. Mange af lægemidlerne har flere indikationer. Hvor en eller flere anvendelser af et lægemiddel naturligt hører til i en anden terapeutisk gruppe – fx behandling af epilepsi - er lægemidlets tilskudsstatus til denne anvendelse ikke omfattet af indstillingen, jf. nedenfor.

Nedenfor følger først Medicintilskudsnævnets indstilling til lægemidlernes fremtidige tilskudsstatus, derefter en kort gennemgang af revurderingsforløbet, lidt om depression og angst, farmakologisk behandling af depression og angst, anbefalinger og rekommandationer, nævnets overordnede betragtninger, nævnets begrundelser i relation til den anbefalede fremtidige tilskudsstatus og endelig nævnets afsluttende bemærkninger.

Bilag B er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke indikationer, lægemidler med indhold af det pågældende lægemiddelstof er godkendt til⁴, lægemiddelnavne, lægemiddelformer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus og årligt forbrug i årene 2006-2010.

¹ Bupropion (N06AX12) er kun godkendt til rygeophør og derfor ikke omfattet af denne revurdering.

² Medicintilskudsnævnets revurdering og denne indstilling omfatter dog ikke lægemidler godkendt med begrænset udlevering ("BEGR" og "AP4BG") og naturlægemidler.

³ Quetiapin tabletter (N05AH04) og diazepam rektalvæske (N05BA01) er ikke godkendt til behandling af angst og unipolar depression. Disse lægemiddelformer er derfor ikke omfattet af denne revurdering. Duloxetine hårde enterokapsler i styrkerne 20 og 40 mg er ikke godkendt til behandling af angst og unipolar depression, og disse styrker er derfor ikke omfattet af denne revurdering.

⁴ Der er tale om en sammenskrivning af den eller de godkendte indikationer for lægemidler med indhold af det pågældende lægemiddelstof og lægemiddelform/administrationsvej.

Bilag C er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af behandlingspriser per døgn.

Medicintilskudsnævnets indstillinger og tilhørende begrundelser er i enkelte tilfælde baseret på lægemiddelstoftype, men det skal understreges, at nævnets vurdering i alle tilfælde omfatter en stillingtagen til de enkelte lægemidler, lægemiddelformer og deres anvendelse.

Medicintilskudsnævnets indstilling

Medicintilskudsnævnet indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N03AX (Andre antiepileptika) med indhold af lægemiddelstoffet

pregabalin (N03AX16)

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud med klausulen:

”Epilepsi eller generaliseret angst”

til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Epilepsi.
- Generaliseret angst
 - hvor behandling med angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
 - i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

2.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N05AA (Phenothiazin med alifatisk sidekæde) med indhold af lægemiddelstoffet

acepromazin (N05AA04)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

3.

Depottabletter i ATC-gruppe N05AH (Diazepiner, oxazepiner, thiazepiner og oxepiner) med indhold af lægemiddelstoffet

quetiapin (N05AH04)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Skizofreni.
- Bipolar lidelse.
- Supplerende behandling ved depression

- hvor behandling med antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
- i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

4.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N05AN (lithium) med indhold af lægemiddelstoffet

lithium (N05AN01)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

5.

Perorale lægemidler og suppositorier i ATC-gruppe N05BA (Benzodiazepinderivater) med indhold af lægemiddelstofferne

diazepam (N05BA01)
chlordiazepoxid (N05BA02)
oxazepam (N05BA04)
lorazepam (N05BA06)
bromazepam (N05BA08)
clobazam (N05BA09)
alprazolam (N05BA12)

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

6.

Parenterale lægemidler i ATC-gruppe N05BA (Benzoediazepinderivater) med indhold af lægemiddelstoffet

diazepam (N05BA01)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

7.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N05BB (Diphenylmethanderivater) med indhold af lægemiddelstoffet

hydroxyzin (N05BB01)

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

8.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N05BE (Azaspirodecanedionderivater) med indhold af lægemiddelstoffet

bupiron (N05BE01)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Generaliseret angst
 - hvor behandling med angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
 - i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

9.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe A06AA (Tricycliske antidepressiva (TCA)) med indhold af lægemiddelstoffet:

imipramin (N06AA02)

ændrer gældende tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Enuresis nocturna.
- Depression
 - hvor behandling med antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
 - i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

10.

Perorale lægemidler i ATC-gruppe A06AA (Tricycliske antidepressiva (TCA)) med indhold af lægemiddelstofferne:

clomipramin (N06AA04)

amitriptylin (N06AA09)

nortriptylin (N06AA10)

doxepin (N06AA12)

dosulepin (N06AA16)

maprotilin (N06AA21)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

11.

Parenterale lægemidler i ATC-gruppe N06AA (Tricycliske antidepressiva (TCA)) med indhold af lægemiddelstoffet

clomipramin (N06AA04)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til ikke generelt tilskud.

12.

Samtlige lægemidler med undtagelse af oral suspension og koncentrat til oral opløsning i ATC-gruppe N06AB (Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI)) med indhold af lægemiddelstofferne:

fluoxetin (N06AB03)

citalopram (N06AB04)
paroxetin (N06AB05)
sertralin (N06AB06)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

13.

Samtlige lægemidler med undtagelse af orale dråber i ATC-gruppe N06AB (Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI)) med indhold af lægemiddelstofferne:

fluvoxamin (N06AB08)
escitalopram (N06AB10)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Depression og/eller angst
 - hvor behandling med antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
 - i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

14.

Oral suspension, koncentrat til oral opløsning og orale dråber i ATC-gruppe N06AB (Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI)) med indhold af lægemiddelstofferne:

paroxetin (N06AB05)
sertralin (N06AB06)
escitalopram (N06AB10)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Depression og/eller angst, hvor behandling med peroralt antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel i fast formulering med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig.

15.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N06AF (Monoaminoxidasehæmmere, non selektive (non-selektive MAO-hæmmere)) med indhold af lægemiddelstoffet:

isocarboxazid (N06AF01)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Depression
 - hvor behandling med antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
 - i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

16.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N06AG (Monoaminoxidase type a hæmmere (type a MAO-hæmmere) med indhold af lægemiddelstoffet:

moclobemid (N06AG02)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

17.

Samtlige lægemidler med undtagelse af oral opløsning i ATC-gruppe N06AX (Andre antidepressiva) med indhold af lægemiddelstofferne:

mianserin (N06AX03)

mirtazapin (N06AX11)

venlafaxin (N06AX16)

bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

18.

Oral opløsning i ATC-gruppe N06AX (Andre antidepressiva) med indhold af lægemiddelstoffet:

mirtazapin (N06AX11)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Depression, hvor behandling med peroralt antidepressivum i fast formulering med generelt tilskud uden klausulering ikke er mulig.

19.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N06AX (Andre antidepressiva) med indhold af lægemiddelstofferne:

reboxetin (N06AX18)

agomelatin (N06AX22)

ændrer tilskudsstatus fra generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Depression
 - hvor behandling med antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
 - i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

20.

Samtlige lægemidler i ATC-gruppe N06AX (Andre antidepressiva) med indhold af lægemiddelstoffet:

duloxetine (N06AX21)

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud med klausulen:

”Moderat til svær depression og/eller generaliseret angst”

til generelt klausuleret tilskud med klausulen:

- Depression og/eller generaliseret angst
 - hvor behandling med antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller
 - i de helt særlige tilfælde hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Revurderingsforløb

Den 22. december 2009 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside⁵ om, at man i 2010 ville inddrage lægemidler i ATC-gruppe N (centralnervesystemet) i den regelmæssige revurdering, og at man ville starte med at revurdere tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe N06A (antidepressiva).

Den 28. maj 2010 henholdsvis den 19. november 2010 orienterede Lægemiddelstyrelsen relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger om den iværksatte revurdering.

Flere af lægemidlerne i ATC-gruppe N06A er også godkendt til behandling af angstlidelser. Medicintilskudsnævnet anbefalede derfor Lægemiddelstyrelsen, at tilskudsstatus for en række andre lægemidler i gruppe N – uden for gruppe N06A - med indikationen angst og/eller depression ville blive revurderet samtidig. Lægemiddelstyrelsen orienterede den 11. januar 2011 relevante virksomheder, patientforeninger og lægevidenskabelige selskaber herom⁶.

Medicintilskudsnævnet har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på sine møder den 21. september 2010, den 23. november 2010, den 22. februar 2011, den 29. marts 2011 og den 26. april 2011.

Depression og angst

Depression og angst er alvorlige psykiske lidelser, der medfører betydelig subjektiv lidelse, nedsat livskvalitet og nedsat social funktionsevne hos den enkelte patient. Livstidsrisikoen for at få depression ligger på 17-18 % (1) og for angst på 13-29 % (2).

Diagnosen depression dækker over et bredt spektrum af lidelser fra relativt lette tilstande til svær, livstruende sygdom. WHO har placeret depression på en fjerdeplads på en liste over de sygdomme i verden, som giver anledning til det største tab af livskvalitet og leveår (1).

Depression optræder ofte sammen med anden sygdom som angst, misbrug eller somatisk sygdom som fx hjertesygdom eller demens. Depression kan være livstruende og for en person, der én gang har haft

⁵ <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/laegemiddelstyrelsen-begynder-revurdering-i-c-gruppe-n>

⁶ <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/tilskud-til-medicin/generelle-tilskud/revurdering/nyheder/revurdering-af-tilskudsstatus-for-laegem--stlidelser>

diagnosen, er risikoen for tilbagefald i følge DSAM 50 pct. Der er underformer som fx årstidsrelateret depression og fødselsdepression (4).

Angst beskrives typisk som en ubehagelig tilstand med hjertebanken, uro, rysten, svimmelhed, svedudbrud. Angstlidelser kan inddeles i panikangst, agorafobi, socialfobi, generaliseret angst (GAD), posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) og obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD). De enkelte angsttilstande optræder ofte sammen med andre psykiske lidelser fx depression og misbrug (2).

Depression og angst er udbredte lidelser. Tal fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister viser, at næsten 600.000 personer i 2010 har indløst recept på mindst et af de lægemidler, der er omfattet af denne revurdering⁷.

Farmakologisk behandling af depression og angst

Lægemidler, der anvendes til behandling af **depression** kan opdeles i følgende grupper:

Tricycliske antidepressiva (TCA) (N06AA)

Amitriptylin, clomipramin, dosulepin, doxepin, nortriptylin, trimipramin, imipramin og maprotilin.

Selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI) (N06AB)

Citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere).

Disse opdeles i

- non-selektive MAO-hæmmere (N06AF): Isocarboxazid
- type a MAO-hæmmere (N06AG): Moclobemid

Andre antidepressiva (N06AX)

Disse opdeles i

- Kombinerede serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI): Venlafaxin og duloxetine
- Noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSA): Mianserin og mirtazapin
- Selektive noradrenalingenoptagshæmmere (NaRI): Reboxetin
- Melatoninagonist: Agomelatin

SNRI og NaSSA betegnes også som dual action.

Desuden anvendes følgende *antipsykotika* (N05A) i depressionsbehandlingen

- Lithium
- Quetiapin

En lang række af disse lægemidler anvendes også til behandling af **angsttilstande**.

Derudover anvendes en række enkelte lægemiddelstoffer inden for grupperne antiepileptika, antipsykotika og anxiolytika ligeledes til behandling af angst:

Antiepileptika (N03A)

- Pregabalin

Antipsykotika (N05A)

⁷ www.medstat.dk (tallene for 2010 er endnu ikke offentliggjort)

- Acepromazin

Anxiolytika (N05B)

- Diazepam, chlordiazepoxid, oxazepam, lorazepam, bromazepam, clobazam og alprazolam (benzodiazepiner)
- Hydroxyzin
- Buspiron

Anbefalinger og rekommandationer

Medicintilskudsnævnets drøftelser har taget udgangspunkt i de anbefalinger om lægemidlernes anvendelse, som kommer til udtryk i

- Sundhedsstyrelsens referenceprogram for unipolar depression hos voksne, november 2007
- Sundhedsstyrelsens referenceprogram for angstlidelser hos voksne, november 2007
- National rekommandationsliste for ATC-gruppe N06A – Antidepressiva og midler mod generaliseret angst, IRF, 29. juni 2010
- Unipolar depression. Diagnostik og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis, Dansk Selskab for Almen Medicin, 2010
- Angsttilstande. Diagnostik og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2010.
- IRFs anmeldelse af Metaanalyse over antidepressiva, IRF, 27. maj 2009

Nævnet har endvidere fået forelagt følgende publikationer:

- NICE clinical guideline No. 90: The treatment and management of depression in adults (update), oktober 2009
- NICE clinical guideline No. 113: Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults, januar 2011
- Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverkets Genomgången av läkemedel mot depression, december 2008
- Rapport fra Kunnskapssenteret, Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne, nr. 17, 2007

Nævnet noterer sig, at de kliniske vurderinger af lægemidlerne, som kommer til udtryk heri, ligger på linje med nævnets vurderinger.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget bidrag fra flere interessenter. Bidragene kan ses på [Lægemiddelstyrelsens hjemmeside](#). Nævnets anbefalinger skal ses i lyset heraf.

Til grund for nævnets anbefalinger ligger endvidere oplysninger fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2006-2010.

Medicintilskudsnævnets overordnede betragtninger

Et lægemiddels tilskudsstatus skal understøtte rationel lægemiddelbehandling.

Generelt peger behandlingsanbefalingerne og rekommandationerne fra Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) på SSRI med få bivirkninger og interaktioner

(citalopram, sertralin og escitalopram) som førstevalgsbehandling ved moderat til svær depression og alle angsttilstande hos voksne. Det samme gælder for Sundhedsstyrelsen (SST) for så vidt angår moderat depression. Sundhedsstyrelsen anbefaler generelt TCA eller dual action som førstevalgsbehandling ved svær depression (1-5). Hvad angår effekt og valg af antidepressiva henviser Sundhedsstyrelsen (1) i øvrigt til den nationale rekommandationsliste for psykofarmaka og IRF's gennemgang af effekten af en række forskellige antidepressiva med indbyrdes sammenligninger og ækvieffektive doser, som kan ses på instituttets hjemmeside (3). Nævnet er opmærksomt på, at der er patientgrupper fx ældre, gravide, børn og unge, hvor der er særlige behandlingsanbefalinger, jf. bl.a. den senere tids debat om antidepressiv behandling af henholdsvis gravide og børn og unge.

Uanset at Sundhedsstyrelsen, DSAM og IRF opstiller disse anbefalinger, er der også en generel anerkendelse af, at der er tale om alvorlige og udbredte lidelser, som det kan være ganske komplekst at behandle i mål, da patienterne har varierende grad af effekt af de forskellige lægemidler og varierende grader af bivirkninger af de enkelte lægemiddelstoffer.

DSAM skriver fx: "Valget af lægemiddel i den konkrete behandling afhænger af oplysninger om depressionstilstandens karakter, effekten af tidligere behandling, anden samtidig fysisk eller psykisk sygdom og behandling, bivirkninger, suicidalrisiko, patientaccept og omkostninger. En begyndende virkning ses efter 2-4 uger og først fuldt ud efter 6 uger." (4).

Indenrigs- og sundhedsministeren citerer i sit svar på spørgsmål 488 (SUU alm. del) (2010-11) Sundhedsstyrelsen, som udtaler at "Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at forudsige, hvilke effekter og eventuelle bivirkninger et givent antidepressivum måtte have hos den enkelte patient. Derfor vil det ofte være nødvendigt over tid at afprøve flere forskellige antidepressive præparater til den enkelte patient før man opnår en tilfredsstillende effekt.". I sin anmeldelse af Metaanalyse over antidepressiva, (6) skriver IRF: "Det er en tilbagevendende diskussion, hvorvidt der er forskel i effektivitet mellem nyere antidepressiva. IRF har hidtil anbefalet at starte med de billigste SSRI-præparater, og ved manglende effekt eller bivirkninger evt. at ændre behandlingen til escitalopram, venlafaxin eller mirtazapin."

I mange af de bidrag fra interessenter, som Medicintilskudsnævnet har fået forelagt, henvises til kompleksiteten i depressionsbehandling, og at det er nødvendigt for lægen at have flere behandlingsmuligheder til sin rådighed. Dansk Psykiatrisk Selskab henviser til resultaterne fra STAR*D studiet⁸, som viste, at kun op mod 30 % af de patienter, der startede antidepressiv behandling med et lægemiddel, fik tilstrækkelig effekt. Studiet illustrerede nødvendigheden af at kunne skifte til anden farmakologisk behandling eller tilføje en anden farmakologisk virkningsmekanisme, eventuelt i flere omgange indtil remission. Dansk Psykiatrisk Selskab påpeger, at disse resultater afspejler den kliniske virkelighed for alment praktiserende læger og praktiserende speciallæger i psykiatri.

Behandlingspriserne på lægemidlerne omfattet af denne revurdering varierer betydeligt, jf. Bilag C.

Når Medicintilskudsnævnet sammenholder ovenstående anbefalinger og udsagn med lægemidlernes behandlingspriser, er det nævnets vurdering, at det generelt set er mest rationelt at behandle moderat depression og angst med et af de billigere SSRI præparater og reservere de øvrige præparater til patienter, der ikke tåler eller ikke kan behandles tilstrækkeligt med de billigere behandlingsalternativer. For svær depression er det mest rationelt at behandle med enten et af de billigere SSRI eller dual action-præparater eller med et tricyclisk antidepressivum.

⁸ Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr. Serv.* 2009. 60(11):1439-45.

På denne baggrund anbefaler Medicintilskudsnævnet at bevare generelt tilskud uden klausulering til de billigere behandlingsalternativer og klausulere det generelle tilskud til de dyrere behandlingsalternativer (dvs. lægemidler med indhold af pregabalin, quetiapin, buspiron, imipramin, fluvoxamin, escitalopram, isocarboxazid, reboxetin, agomelatin og duloxetine) til patienter, der ikke kan behandles tilstrækkeligt eller ikke tåler de billigere behandlingsalternativer.

Med denne indstilling lægger nævnet således op til, at patienter, der er i behandling med de dyrere behandlingsalternativer og ikke har prøvet billigere generelt tilskudsberettigede behandlingsalternativer, skal omstilles til de billigere behandlingsalternativer.

Det er nævnets vurdering, at præparatskift til de billigere generelt tilskudsberettigede behandlingsalternativer i mange tilfælde kan foregå ukompliceret. Medicintilskudsnævnet vurderer dog, at der kan være patienter, der i dag er velbehandlede på et af de dyrere behandlingsalternativer, og som alt andet lige vil kunne behandles lige så godt med et billigere behandlingsalternativ, men hvor et behandlingsskifte i helt særlige tilfælde på grund af patientens mentale tilstand kan være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Medicintilskudsnævnet indstiller derfor, at det generelt klausulerede tilskud til de dyrere behandlingsalternativer tager højde for disse helt særlige tilfælde.

Medicintilskudsnævnets begrundelser

Ad 1.

Lægemidler med indhold af pregabalin (N03AX16)

Lægemidler med indhold af pregabalin er godkendt og anvendes til behandling af generaliseret angst (GAD), epilepsi og neuropatiske smerter.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for pregabalin udgør 16,79 kr. for den laveste ækvieffektive dosis og 33,58 kr. for den højeste.

Antallet af personer, der har indløst en recept på pregabalin har været støt stigende gennem de sidste 5 år - fra 5.675 personer i 2006 til 22.433 personer i 2010. Dette antal dækker lægemidlets anvendelse på alle indikationer.

Lægemidler med indhold af pregabalin har i dag generelt klausuleret tilskud til epilepsi og generaliseret angst.

DSAM (5) anbefaler SSRI som førstevalgsbehandling af generaliseret angst og anbefaler venlafaxin ved utilstrækkelig effekt af SSRI. Ved behandlingssvigt herefter anbefales pregabalin. IRF rekommanderer pregabalin til behandling af generaliseret angst ved svigt af SSRI (3). Pregabalin blev først markedsført i 2006, så lægemiddelstoffet omtales kun kort i Sundhedsstyrelsens referenceprogram fra 2007 (2).

Med henvisning til at pregabalin ikke er førstevalgsbehandling til behandling af generaliseret angst, og prisen er høj, er det nævnets vurdering, at den behandlingsmæssige værdi af pregabalin kun står i et rimeligt forhold til prisen for de patienter, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. patienter med generaliseret angst, hvor behandling med et angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Med henvisning til det under nævnets overordnede bemærkninger anførte anbefaler nævnet endvidere, at det generelle tilskud til pregabalin tillige klausuleres til velbehandlede patienter med generaliseret angst, hvor et præparatskifte til et angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Pregabalin er også godkendt til behandling af epilepsi og neuropatiske smerter. Pregabalins anvendelse hertil er ikke omfattet af denne revurdering, og lægemidlet har fortsat generelt klausuleret tilskud til epilepsi.

Ad 2.

Lægemidler med indhold af acepromazin (N05AA04)

Lægemidler med indhold af acepromazin er godkendt til behandling af ikke-psykotiske tilstande præget af angst, spænding, uro og irritabilitet hos affektlabile karakterafvigere, angstneurotikere og senile. Desuden til hikke, kvalme og opkastning.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for acepromazin udgør 2,59 kr. for den laveste ækvieffektive dosis og 15,54 kr. for den højeste.

56 personer indløste i 2010 en recept på lægemidler med indhold af acepromazin.

Lægemidler med indhold af acepromazin har i dag generelt tilskud.

Medicintilskudsnævnet lægger vægt på, at acepromazin ikke nævnes af DSAM, Sundhedsstyrelsen eller IRF til behandling af depression og/eller angst (1-5). Nævnet finder på denne baggrund ikke, at lægemidler med indhold af acepromazin har en plads i behandlingen af depression og/eller angst og indstiller derfor, at det generelle tilskud til lægemidler med indhold af acepromazin bortfalder.

Medicintilskudsnævnet finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, lægemidler med indhold af acepromazin opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 3.

Depottabletter med indhold af quetiapin (N05AH04)

Depottabletter med indhold af quetiapin er godkendt til behandling af bl.a. skizofreni og bipolar lidelse. I 2010 blev lægemidlet også godkendt til supplerende behandling af depressive episoder ved unipolar depression, hvor monoterapi med antidepressiva ikke har været tilstrækkeligt. Depottabletterne fik i januar 2011 også generelt tilskud til den nye indikation.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for quetiapin udgør 18,16 kr.

Antallet af personer, der i perioden 2006-2010 har indløst en recept på et lægemiddel med indhold af quetiapin, har været støt stigende gennem de sidste 5 år – fra 14.070 personer i 2006 til 29.985 personer i 2010. Antallet dækker over lægemidlets anvendelse på alle indikationer.

Lægemidlets anvendelse som supplerende behandling af depressive episoder ved unipolar depression er ikke beskrevet i behandlingsvejledningerne fra DSAM eller SST eller i den nationale rekommandationsliste.

Quetiapin depottabletter er efter nævnets vurdering ikke førstevalgsbehandling til supplerende behandling af depressive episoder, og prisen er høj. På dette grundlag er det nævnets vurdering, at den behandlingsmæssige værdi af lægemidlet kun står i et rimeligt forhold til prisen for de patienter, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. som supplerende behandling af depressive episoder hos patienter med unipolar depression, hvor behandling med et antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Med henvisning til det under nævnets overordnede bemærkninger anførte, anbefaler nævnet endvidere, at det generelle tilskud til quetiapin depottabletter tillige klausuleres til velbehandlede patienter med depression, hvor et præparatskifte til et antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Quetiapin depottabletter er også godkendt til behandling af skizofreni og bipolar lidelse. Lægemidlets anvendelse hertil er ikke omfattet af denne revurdering, og quetiapin depottabletter bevarer derfor generelt tilskud til disse anvendelser, som en del af lægemidlets generelt klausulerede tilskud.

Ad 4.

Lægemidler med indhold af lithium (N05AN)

Lægemidler med indhold af lithium er godkendt til manier og forebyggelse ved mani-depressiv lidelse. Den gennemsnitlige laveste pris for lithium udgør per enhed 1,16 kr. for tabletter og 1,29 kr. for depottabletter.

Antallet af personer, der igennem de sidste 5 år har indløst en recept på lægemidler med indhold af lithium, har været næsten uændret på knap 9.000 personer årligt. Dette antal dækker lægemidlets anvendelse på alle indikationer.

Lithium anbefales af SST (1) og DSAM (4) som tillægsbehandling ved moderat til svær depression for at forstærke den antidepressive effekt af antidepressiva.

Medicintilskudsnævnet vurderer, at lithium udover en værdifuld terapeutisk effekt og en lav behandlingspris har sin faste veldefinerede plads i behandlingen og indstiller på denne baggrund, at lægemidler med indhold af lithium bevarer generelt tilskud.

Lithiums anvendelse til andet end tillægsbehandling ved unipolar depression er ikke omfattet af denne revurdering.

Ad 5.

Perorale lægemidler samt suppositorier med indhold af benzodiazepinderivaterne (N05BA) diazepam, chlordiazepoxid, oxazepam, lorazepam, bromazepam, clobazam og alprazolam

Perorale lægemidler samt suppositorier med indhold af benzodiazepinderivater er godkendt til angst- og urotilstande. Derudover er flere benzodiazepinderivater også godkendt til alkoholabstinenssymptomer, og enkelte har yderligere indikationer - clobazam er således også godkendt til epilepsi.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for laveste henholdsvis højeste ækvieffektive dosis ligger jævnt i gruppen mellem 0,35 kr. og 1,43 kr. Clobazam koster dog 4,79 kr.

Det antal patienter, der igennem de seneste 5 år har indløst en recept på disse benzodiazepinderivater, har været faldende gennem de sidste 5 år – fra 265.980 personer i 2006 til 195.744 personer i 2010. Forbruget ligger i det væsentlige på diazepam og oxazepam.

Med henvisning til risikoen for afhængighed og misbrug vurderer Medicintilskudsnet fortsat, at disse lægemidler ikke bør have generelt eller generelt klausuleret tilskud. Clobazams anvendelse til behandling af epilepsi er ikke omfattet af denne revurdering.

Ad 6.

Parenterale lægemidler med indhold af diazepam (N05BA01)

Parenterale lægemidler med indhold af diazepam er godkendt til bl.a. angst- og urotilstande.

Den gennemsnitlige laveste pris for diazepam injektionsvæske (opløsning og emulsion) udgør 5,54 – 9,94 kr. per ampul a 2 ml.

Godt 2.000 personer indløste i 2010 recept på diazepam injektionsvæske eller injektionsemulsion. Lægemidlerne har generelt tilskud.

Det er Medicintilskudsnetts vurdering, at diazepam injektionsvæske (opløsning og emulsion) primært anvendes på sygehuse, og med henvisning hertil indstiller nævnet, at det generelle tilskud bortfalder.

Medicintilskudsnet finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, diazepam til injektion opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 7.

Lægemidler med indhold af hydroxyzin (N05BB01)

Lægemidler med indhold af hydroxyzin er godkendt til behandling af angst og pruritus (kløe).

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for hydroxyzin tabletter ligger på 1,29 kr.

Antallet af personer, der inden for et år har indløst en recept på hydroxyzin, har været nogenlunde konstant på godt 6.000 personer gennem de sidste 5 år.

Hydroxyzin er et antihistamin med sederende egenskaber. Lægemidler med indhold af hydroxyzin angives af DSAM (5) som en mulighed til behandling af generaliseret angst ved behandlingssvigt af SSRI. DSAM skriver samtidig, at der savnes klinisk erfaring. Sundhedsstyrelsen rekommanderer ikke hydroxyzin (2), og lægemidlet er ikke omtalt i den nationale rekommandationsliste (3).

Lægemidler med indhold af hydroxyzin har ikke generelt tilskud.

Med henvisning til lægemidlets sederende egenskaber og manglende kliniske erfaringer til behandling af angst, vurderer Medicintilskudsnet, at hydroxyzin fortsat ikke bør have generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Ad 8.

Lægemidler med indhold af buspiron (N05BE01)

Lægemidler med indhold af buspiron er godkendt til behandling af angst og urotilstande.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for buspiron ligger på mellem 5,37 kr. og 16,11 kr.

Antallet af personer, der årligt har indløst en recept på buspiron i perioden 2006 – 2010, har ligget nogenlunde konstant på 1.400 - 1.500 personer. I 2010 var antallet 1.262 personer.

Lægemidler med indhold af buspiron angives af DSAM (5) som en mulighed til behandling af GAD ved behandlingssvigt af SSRI. Buspiron er ikke rekommanderet af IRF.

Lægemidler med indhold af buspiron er ikke førstevalgsbehandling til behandling af angst og urotilstande, og behandlingsprisen er relativt høj. På dette grundlag er det nævnets vurdering, at den behandlingsmæssige værdi af buspiron kun står i et rimeligt forhold til prisen for de patienter, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. patienter med generaliseret angst, hvor behandling med et angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Med henvisning til det under nævnets overordnede bemærkninger anførte, anbefaler nævnet endvidere, at det generelle tilskud til buspiron tillige klausuleres til velbehandlede patienter med generaliseret angst, hvor et præparatskifte til et angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Ad 9 og 10.

Lægemidler med indhold af tricycliske antidepressiva (TCA) (N06AA) – imipramin, clomipramin, amitriptylin, nortriptylin, doxepin, dosulepin og maprotilin

Lægemidler med indhold af tricycliske antidepressiva er godkendt til behandling af moderat til svær depression. Imipramin er desuden godkendt til behandling af enuresis nocturna (ufrivillig natlig vandladning).

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for laveste henholdsvis højeste ækvieffektive dosis ligger jævnt i gruppen i størrelsesordenen 2-3 kr. for den laveste ækvieffektive dosis og 4-7 kr. for den højeste. Imipramin er dog dyrere (6,78 – 9,04 kr.).

Antallet af patienter, der har indløst en recept på mindst ét tricyclisk antidepressivum, har været ganske let stigende gennem de sidste 5 år – fra 51.116 personer i 2006 til 57.670 personer i 2010. Antallet ligger i det væsentlige på amitriptylin og nortriptylin. 6.443 personer har i 2010 indløst en recept på imipramin.

Sundhedsstyrelsen anbefaler TCA til behandling af moderat depression ved behandlingssvigt af SSRI og som et muligt førstevalg til behandling af svær depression (1). Til panikangst og GAD anbefaler SST TCA efter SSRI på grund af SSRI'ernes gunstigere bivirkningsprofil og fremhæver clomipramin til OCD (2).

Tricycliske antidepressiva anbefales af DSAM til behandling af moderat til svær depression ved behandlingssvigt af SSRI (4). Clomipramin anbefales af DSAM (5) til behandling af OCD ved behandlingssvigt af SSRI.

Nortriptylin rekommanderes af IRF frem for andre tricycliske antidepressiva, da det har færre bivirkninger. De øvrige TCA (imipramin, clomipramin, amitriptylin, doxepin, dosulepin og maprotilin) rekommanderes med forbehold på grund af flere bivirkninger (3). Alle TCA kan anvendes af gravide.

Medicintilskudsnævnet vurderer, at tricycliske antidepressiva udover en værdifuld terapeutisk effekt har deres veletablerede plads i behandlingen af depression og angst.

Med henvisning hertil og til lægemidlernes priser finder nævnet, at lægemidlernes behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen og indstiller, at lægemidlerne - med undtagelse af lægemidler med indhold af imipramin - bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Imipramin er dyrere end de øvrige tricycliske antidepressiva, og sammenholdt med priserne på de øvrige TCA finder nævnet, at den behandlingsmæssige værdi af imipramin kun står i et rimeligt forhold til prisen for de personer, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. til patienter med depression, hvor behandling med et antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Med henvisning til det under nævnets overordnede bemærkninger anførte, anbefaler nævnet endvidere, at det generelle tilskud til imipramin tillige klausuleres til velbehandlede patienter med depression, hvor et præparatskifte til et antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Imipramin anvendes også til behandling af enuresis nocturna. Nævnet finder, at den behandlingsmæssige værdi står mål med prisen for denne indikation, og lægemidlet bevarer derfor generelt tilskud til denne anvendelse som en del af lægemidlets generelt klausulerede tilskud.

Ad 11.

Parenterale lægemidler med indhold af clomipramin (N06AA04)

Parenterale lægemidler med indhold af clomipramin er godkendt til behandling af moderat til svær depression.

Den gennemsnitlige laveste pris for clomipramin injektionsvæske/infusionsvæske udgør 12, 29 kr. per ampul a 2 ml.

En person indløste i 2010 recept på clomipramin injektionsvæske. Lægemidlet har generelt tilskud.

Det er Medicintilskudsnævnets vurdering, at clomipramin injektionsvæske/infusionsvæske primært anvendes på sygehuse og med henvisning hertil indstiller nævnet, at det generelle tilskud bortfalder.

Medicintilskudsnævnet finder det ikke muligt at identificere bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, clomipramin til injektion/infusion opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 12 og 13.

Samtlige lægemidler med undtagelse af oral suspension, koncentrat til oral opløsning og orale dråber med indhold af selektive serotoninopptagshæmmere (SSRI) (N06AB) – fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin, fluvoxamin og escitalopram

Selektive serotoningenoptagshæmmere er godkendt til behandling af moderat til svær depression. En række af SSRI'erne er desuden godkendt til behandling af en eller flere angstlidelser, OCD og PTSD.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for de billigste SSRI (fluoxetin, citalopram, paroxetin og sertralin) ligger under en krone for laveste ækvieffektive dosis og 2-4 kr. for den højeste.

Behandlingsprisen for fluvoxamin ligger på 7,55 kr. og for escitalopram på 8,00 – 15,05 kr.

Antallet af personer, der i perioden 2006-2010 har indløst en recept på et SSRI, har været stigende gennem de sidste 5 år – fra 273.458 personer i 2006 til 316.605 personer i 2010. Af de 316.605 personer har de 178.268 i 2010 indløst en recept på citalopram. 61.657 har indløst recept på escitalopram, 60.938 på sertralin, 16.637 på fluoxetin og 18.843 på paroxetin. 297 personer har indløst recept på fluvoxamin i 2010.

DSAM anbefaler SSRI med få interaktioner (citalopram, escitalopram og sertralin) som førstevalg til behandling af moderat til svær depression og angst (4,5).

Sundhedsstyrelsen anbefaler SSRI med få interaktioner som førstevalg til behandling af moderat depression og alle angsttilstande og et muligt førstevalg ved svær depression (1,2).

Med henvisning til ligeværdig effekt og bivirkningsprofil rekommanderer IRF citalopram, sertralin og escitalopram ligeværdigt til behandling af moderat til svær depression. Fluvoxamin og paroxetin rekommanderes med forbehold på grund af flere bivirkninger og interaktioner end andre SSRI. Fluoxetin rekommanderes også med forbehold pga. af mange interaktioner (3).

På denne baggrund og sammenholdt med de lave behandlingspriser indstiller Medicintilskudsnævnet lægemidler med indhold af citalopram og sertralin til at bevare gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Behandlingsprisen for paroxetin og fluoxetin er relativt lav, og uanset at disse lægemiddelstoffer ikke anbefales som førstevalgsbehandling, lægger nævnet vægt på, at der kan være forskel på den effekt, de enkelte patienter har af et bestemt præparat og hvilke bivirkninger, den enkelte patient oplever ved forskellige præparater, og indstiller til, at lægemidlerne bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Behandlingsprisen på escitalopram er høj, og såvel DSAM, SST som IRF diskuterer spørgsmålet om effektforskelle mellem escitalopram og øvrige SSRI.

Samlet set er det nævnets vurdering, at de beskrevne forskelle ikke er store, og at den kliniske betydning forekommer marginal. Medicintilskudsnævnet lægger dog vægt på, at der kan være forskel på den effekt, de enkelte patienter har af et bestemt præparat og hvilke bivirkninger, den enkelte patient oplever af de forskellige lægemidler.

Behandlingsprisen på fluvoxamin er høj, og fluvoxamin anbefales kun med forbehold.

På dette grundlag er det nævnets vurdering, at den behandlingsmæssige værdi af escitalopram (i faste perorale formuleringer) og fluvoxamin kun står i et rimeligt forhold til prisen for de patienter, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. patienter med depression og/eller angst, hvor behandling med et antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Med henvisning til det under nævnets overordnede bemærkninger anførte anbefaler nævnet endvidere, at det generelle tilskud til escitalopram og fluvoxamin tillige klausuleres til velbehandlede patienter, hvor et præparatskifte til et antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Ad 14.

Oral suspension, koncentrat til oral opløsning og orale dråber med indhold af de Selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI) (N06AB) paroxetin, sertralin og escitalopram

SSRI er godkendt til behandling af moderat til svær depression. En række af SSRI'erne er desuden godkendt til en eller flere angstlidelser, OCD og PTSD.

I relation til den anbefalede anvendelse henviser nævnet til det under pkt. 12-13 anførte.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for paroxetin oral suspension ligger på 15,10 kr. og for sertralin koncentrat til oral opløsning på 12,38 – 24,75 kr. Sertralin koncentrat til oral opløsning udgik dog af handlen i 2009. Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for escitalopram orale dråber ligger på 9,56-19,12 kr.

33 personer indløste recept på paroxetin oral suspension i 2010. Tallet for sertralin koncentrat til oral opløsning var i 2008 73 personer, og for escitalopram orale dråber lå det på 395 personer i 2010.

I sammenligning med priserne på de generelt tilskudsberettigede faste perorale formuleringer af SSRI er prisen for de flydende perorale former relativ høj. Medicintilskudsnævnet finder derfor, at den behandlingsmæssige værdi af disse lægemidler kun står i et rimeligt forhold til prisen for de personer, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. til behandling af patienter med depression og/eller angst, hvor behandling med peroralt antidepressivum/angstdæmpende lægemiddel i fast formulering med generelt tilskud uden klausulering ikke er en mulighed.

Ad 15.

Lægemidler med indhold af isocarboxazid (N06AF01)

Lægemidler med indhold af isocarboxazid er godkendt til behandling af depression, der ikke har kunnet behandles med cykliske antidepressiva.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for isocarboxazid udgør 9,37 kr. – 18,75 kr.

Antallet af personer, der i 2010 indløste en recept på isocarboxazid udgjorde 427 personer.

Isocarboxazid rekommanderes med forbehold af IRF og DSAM på grund af stor interaktionsrisiko og kun som specialistbehandling (3,4). DSAM skriver, at isocarboxazid nok er det eneste præparat, som er særligt virksomt ved atypisk depression præget af hypersomni, øget appetit og invers døgnvariation (4).

På baggrund af at isocarboxazid kun anbefales med forbehold sammenholdt med en høj behandlingspris finder nævnet, at den behandlingsmæssige værdi af isocarboxazid kun står i et rimeligt forhold til prisen for de patienter, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. patienter med depression, hvor behandling med et antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Med henvisning til det under nævnets overordnede bemærkninger anførte anbefaler nævnet endvidere, at det generelle tilskud til isocarboxazid tillige klausuleres til velbehandlede patienter med depression, hvor et præparatskifte til et antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Ad 16.

Lægemedler med indhold af moclobemid (N06AG02)

Lægemedler med indhold af moclobemid er godkendt til behandling af moderat til svær depression.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris per døgn for moclobemid ligger på 3,20 kr. for den laveste ækvieffektive dosis og 6,40 kr. for den højeste ækvieffektive dosis.

Antallet af personer, der i 2010 indløste en recept på moclobemid, udgjorde 319 personer.

DSAM skriver, at moclobemids effekt er omdiskuteret (4). SST skriver, at der findes begrænset støtte for effekt på social fobi (1). IRF anbefaler moclobemid med forbehold på grund af mange interaktioner og skriver, at der er fundet effekt ved social fobi (3).

Medicintilskudsnævnet lægger vægt på, at der kan være forskel på den effekt, de enkelte patienter har af et bestemt præparat og hvilke bivirkninger, den enkelte patient oplever af de forskellige lægemidler, og at behandlingsprisen er relativt lav. På dette grundlag indstiller Medicintilskudsnævnet til, at lægemidlet bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Ad 17, 19 og 20.

Samtlige lægemidler med undtagelse af oral opløsning med indhold af Andre antidepressiva (N06AX) – mianserin, mirtazapin, venlafaxin, reboxetin, duloxetin og agomelatin

Alle lægemidler i denne gruppe undtagen reboxetin og agomelatin er lægemidler af typen "dual action". Lægemedlerne er godkendt til behandling af major depression – venlafaxin og duloxetin endvidere til angst, og duloxetin derudover til perifere diabetiske neuropatiske smerter.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris på mirtazapin og venlafaxin ligger lige omkring en krone. Mianserin ligger på 4,30 – 6,75 kr., medens reboxetin, duloxetin og agomelatin ligger på 11,62 – 15,06 kr. for den laveste ækvieffektive dosis og 20,08 – 29,50 kr. for den højeste ækvieffektive dosis.

Tal fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister viser, at antallet af personer, der i perioden 2006-2010 har indløst en recept på et lægemiddel i gruppen Andre antidepressiva, har været stigende gennem de sidste 5 år – fra 128.282 personer i 2006 til 165.301 i 2010. En stor del af disse har i 2010 været i behandling med mirtazapin (76.808) og venlafaxin (50.263), mens 23.388 har været i behandling med mianserin. Kun 1.120 har været i behandling med reboxetin. Antallet af personer, der i perioden 2006-2010 har indløst en recept på duloxetin (i de styrker, der er omfattet af denne revurdering) er stærkt stigende fra 11.230 i 2006 til 21.466 i 2010. Antal brugere af agomelatin, som blev markedsført medio 2009, steg fra 2.662 personer i 2009 til 6.346 personer i 2010.

Dual action anbefales af DSAM (4) ved behandlingssvigt af SSRI til behandling af moderat til svær depression. IRF anbefaler dual action ved svigt eller bivirkninger af SSRI (3).

SST anbefaler venlafaxin, duloxetin og mirtazapin ved behandlingssvigt af SSRI til behandling af moderat depression og dual action som et muligt førstevalg til behandling af svær depression (1).

Venlafaxin anbefales af DSAM (5) ved behandlingssvigt af SSRI til behandling af panikangst, socialfobi og generaliseret angst. SST nævner venlafaxin til social fobi og generaliseret angst (2).

Med henvisning til disse anbefalinger og behandlingsprisen på venlafaxin og mirtazapin vurderer Medicintilskudsnævnet, at disse lægemidler er det rationelle førstevalg ved behov for behandling med dual action og indstiller til, at lægemidlerne bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Mianserin er dyrere end venlafaxin og mirtazapin men har efter nævnets vurdering bl.a. en plads i behandlingen af urotilstande hos ældre, hvor det gives i en lille dosis og ofte i kombination med andet antidepressivum. Medicintilskudsnævnet indstiller derfor, at lægemidlet bevarer gældende tilskudsstatus: generelt tilskud.

Om det forholdsvis nye lægemiddel agomelatin skriver IRF, at der indtil videre ikke er konsistent dokumentation for effekten sammenlignet med andre antidepressiva, men at agomelatin kan forsøges ved meget generende bivirkninger ved andre antidepressiva (3). Med reference til de sparsomme kliniske erfaringer er agomelatin blot nævnt i DSAM's depressionsvejledning (4). IRF rekommanderer ikke reboxetin på grund af begrænset effekt (3).

Behandlingsprisen på reboxetin og agomelatin er høj, men Medicintilskudsnævnet lægger vægt på, at der kan være forskel på den effekt, de enkelte patienter har af et bestemt præparat og hvilke bivirkninger, den enkelte patient oplever af de forskellige lægemidler. Nævnet vurderer på denne baggrund, at den behandlingsmæssige værdi af reboxetin og agomelatin står i et rimeligt forhold til prisen for de patienter, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. patienter med depression, hvor behandling med et antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Samme betragtninger gør sig gældende for duloxetin i relation til behandling af depression og/eller generaliseret angst. Nævnet vurderer på denne baggrund, at den behandlingsmæssige værdi står i et rimeligt forhold til prisen for de patienter, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. patienter, hvor behandling med et antidepressivum eller angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres.

Med henvisning til det under nævnets overordnede bemærkninger anførte, anbefaler nævnet endvidere, at det generelle tilskud til duloxetin, reboxetin og agomelatin tillige klausuleres til velbehandlede patienter, hvor et præparatskifte til et antidepressivum henholdsvis angstdæmpende lægemiddel med generelt tilskud uden klausulering i helt særlige tilfælde efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

Duloxetins anvendelse til neuropatiske smerter er ikke omfattet af denne revurdering.

Ad 18.

Oral opløsning med indhold af mirtazapin (N06AX11)

Mirtazapin er godkendt til behandling af major depression.

I relation til den anbefalede anvendelse henviser nævnet til det under pkt. 17, 19 og 20 anførte.

Den gennemsnitlige laveste behandlingspris for mirtazapin oral opløsning ligger på 10,48 kr.

194 personer indløste recept på mirtazapin oral opløsning i 2010.

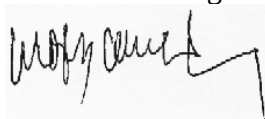
Prisen for mirtazapin oral opløsning er høj i sammenligning med behandlingsprisen per døgn for tabletter (1,02 kr.). Medicintilskudsnævnet finder derfor, at den behandlingsmæssige værdi af mirtazapin oral opløsning kun står i et rimeligt forhold til prisen for de personer, der falder inden for den af nævnet anbefalede klausul, dvs. til behandling af patienter med depression, hvor behandling med peroralt antidepressivum i fast formulering med generelt tilskud uden klausulering ikke er en mulighed.

Medicintilskudsnævnets afsluttende bemærkninger

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge Medicintilskudsnævnets indstilling, skal Medicintilskudsnævnet opfordre Lægemiddelstyrelsen til, at ændringerne gennemføres på et for patienter, læger og apoteker hensigtsmæssigt tidspunkt og under hensyntagen til, at patienter og læger får mulighed for at omstille patientens behandling til behandling med de billigere, generelt tilskudsberettigede behandlingsalternativer.

Nævnet anbefaler også, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget af de af revurderingen omfattede lægemidler herunder navnlig de lægemidler, som nævnet anbefaler at klausulere det generelle tilskud til eller ændre tilskudsklausulen for, med henblik på en løbende vurdering af om klausulerne anvendes korrekt.

På nævnets vegne



Mogens Laue Friis
Formand

Bilag

- A. Grafisk oversigt af 29. april 2011 over ATC-gruppe N06A, antidepressiva, samt visse lægemidler i ATC-gruppe N03A, N05A og N05B.
- B. Oversigt af 29. april 2011 over lægemiddelstoffer i ATC-gruppe N06A, antidepressiva, samt visse lægemiddelstoffer i ATC-gruppe N03A, N05A og N05B med angivelse af de godkendte indikationer, lægemiddelnavne, lægemiddelformer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus og forbrug i perioden 2006-2010.
- C. Oversigt af 29. april 2011 over lægemiddelstofferne med angivelse af behandlingspriser.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. 2007 (http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/SfR/SST_Dep.rapport.pdf)
2. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for angstlidelser hos voksne. 2007 (http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/SfR/SST_Angstrapport_web.pdf)
3. IRF. National rekommandationsliste. ATC-gruppe N06A – Antidepressiva og midler mod generaliseret angst. Revideret 29. juni 2010

(http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/nervesystemet_analgetika_og_psykofarmaka/atc-gruppe_n06a_96_antidepressiva_.htm)

4. Dansk Selskab for Almen Medicin. Unipolar depression - Diagnostik og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. 2010 (<http://www.e-pages.dk/dsam/990433113/>)
5. Dansk Selskab for Almen Medicin. Angsttilstande - Diagnostik og behandling. Klinisk vejledning for almen praksis. 2010, (<http://www.e-pages.dk/dsam/872407894/>)
6. IRF. Metaanalyse over antidepressiva. 27. maj 2009
(http://irf.dk/dk/anmeldelser/studieanmeldelser/metaanalyse_over_antidepressiva.htm)
7. Indenrigs- og sundhedsministerens svar på spørgsmål 488 (SUU alm. del) (2010-11),
(<http://www.ft.dk/samling/20101/alm-del/suu/spm/488/svar/792175/975642.pdf>)