

# Fimea kehittää, arvioi ja informoi

**JULKAISUSARJA 6/2013**

**ESSITALOPRAAMI  
JA SITALOPRAAMI  
MASENNUKSEN HOIDOSSA**

Arviointikooste

**fimea**

# ESSITALOPRAAMI JA SITALOPRAAMI MASENNUKSEN HOIDOSSA

Arviointikooste

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2013

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2013

## **Julkaisija**

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA

Puh. vaihde: 029 522 3341

[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## **Jakelutiedot**

[www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut](http://www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut)

ISBN 978-952-5624-36-6

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Vesa Kiviniemi

FL  
Tilastotieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Johanna Jyrkkä

FaT  
Tutkija  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Helena Kastarinen

LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri  
Tutkijalääkäri  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Jaana Kuoppala

LT  
Tutkijalääkäri  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Tuomas Oravilahti

FM, proviisori  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

*Arviointiryhmä suorittaa arvioinnin ja kirjoittaa arviointiraportin.*

## KLIINISET ASIAANTUNTIJAT

### Pauliina Ikäheimo

LL, psykiatrian ja oikeuspsykiatrian erikoislääkäri  
Ylilääkäri  
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Hannu Koponen

Vanhuspsykiatrian professori  
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, psykiatrian osasto  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

*Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.*

# SISÄLLYSLUETTELO

|   |    |
|---|----|
| TIIVISTELMÄ .....   | 5  |
| 1 JOHDANTO.....   | 6  |
| 2 ARVIOINNIN TAVOITE .....                                    | 7  |
| 3 ARVIOITAVAT LÄÄKEHOIDOT .....                               | 8  |
| 3.1 Essitalopraamin ja sitalopraamin käyttöaiheet ....        | 8  |
| 3.2 Masennus ja sen hoito .....                               | 8  |
| 4 TERVEYSVAIKUTUKSET .....                                    | 10 |
| 4.1 Aineisto ja menetelmät.....                               | 10 |
| 4.2 Tulokset .....  | 10 |
| 4.3 Mitä tutkimusnäytön perusteella<br>voidaan päätellä?..... | 12 |
| 5 LÄÄKEKUSTANNUSTEN ARVIOINTI.....                            | 14 |
| 5.1 Lääkehoidon kustannusten kehitys .....                    | 14 |
| 5.2 Korvausten saajat ja lääkekustannukset.....               | 14 |
| 5.3 Onko resurssien käyttö optimaalista? .....                | 15 |
| LÄHTEET .....   | 16 |

# TIIVISTELMÄ

---

**Kiviniemi V, Jyrkkä J, Kastarinen H, Kuoppala J, Oravilahti T. Essitalopraami ja sitalopraami masennuksen hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2013. 18 s. ISBN 978-952-5624-36-6.**

Masennus on monitekijäinen sairaus, jonka syntyyn liittyy useita biologisia, psykologisia ja sosiaalisia vaaratekijöitä. Vuosittain noin 5 % suomalaisesta aikuisväestöstä sairastaa kliinisesti merkittävää masennusta. Masennuksen hoitoon on tarjolla useita lääkkeellisiä ja lääkkeettömiä hoitoja. Tässä katsauksessa vertailtiin kahta yleisesti masennuksen hoidossa käytettyä lääkettä, essitalopraamia ja sitalopraamia.

Kokonaisuudessaan näyttö essitalopraamin ja sitalopraamin terveysvaikutusten eroista on vähäistä, kun otetaan huomioon sairauden yleisyys. Lisäksi näyttö on erittäin niukkaa iäkkäillä potilailla, joilla masennuslääkkeiden käyttö on myös yleistä. Tutkimusnäyttö antaa seuraavia viitteitä:

- Varhaisessa hoitovasteessa (alle 4 viikkoa) hoitojen eroista ei ole selkeää näyttöä.
- Essitalopraamilla hoitovaste saavutetaan 6–12 viikon hoidossa useammin kuin sitalopraamilla.
- Pidempikestoisessa käytössä hoidoilla ei ole eroa, tosin tutkimusnäyttö on vähäistä.
- Essitalopraamilla ja sitalopraamilla ei näyttäisi olevan eroa haitoissa tai hoidon keskeytymisessä.
- Merkittävä osa potilaista ei hyödy kummastakaan hoidosta. Essitalopraamihoidossa 37 ja sitalopraamihoidossa 44 potilasta 100:sta ei saa hoitovastetta.
- Potilaiden kannalta tärkeästä lopputuloksesta, elämänlaadusta, ei ole käytettävissä tutkimusnäyttöä.

Vuonna 2012 essitalopraamista sai korvauksia noin 93 000 ja sitalopraamista noin 99 000 potilasta. Essitalopraamin lääkekustannukset korvauksen saajaa kohti olivat lähes nelinkertaiset sitalopraamiin verrattuna. Avohoidossa lääkekustannukset essitalopraamista ja sitalopraamista olivat yhteensä lähes 14 miljoonaa euroa, josta essitalopraamin osuus oli lähes 11 miljoonaa. Potilaat maksoivat itse keskimäärin yli puolet lääkekustannuksista kummassakin hoidossa.

Arvioinnin perusteella jää epäselväksi, missä määrin essitalopraamin aiheuttamille lisäkustannuksille sitalopraamiin verrattuna saadaan vastinetta väestön parantuneen terveydentilan muodossa. Pohdittavaksi myös jää, voisiko aiheutunut lisäkustannus olla paremmin hyödynnettävissä masennuksen muissa lääkkeellisissä tai lääkkeettömissä hoitomuodoissa. Kliinisen asiantuntija-arvion mukaan essitalopraamin käyttöä tulisi suunnata sellaisille potilaille, jotka siitä todennäköisimmin voisivat hyötyä. Näiden potilasryhmien tunnistaminen vaatii kuitenkin lisää tutkimusta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Lääkekohtaisten ja laajojen arviointien ohella Fimea tuottaa arviointikoosteita, jotka perustuvat ulkomaisen arvioinnin, olemassa olevan kirjallisuuskatsauksen tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Alkuperäisen materiaalin laatua ei arvioida järjestelmällisesti. Tuloksia tulkittaessa on lisäksi huomioitava, että terveys- ja erityisesti talousvaikutusten siirrettävyyteen liittyy yleensä rajoitteita.

Tässä arviointikoosteessa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet. Kooste voi kuitenkin antaa tukea hoitopäätöstä tehtäessä sekä pohdittaessa hoitovaihtoehtojen välisiä eroja ja niiden merkitystä potilaalle. Alkuperäistutkimusten yksityiskohtiin, tarkempiin tuloksiin ja niiden sovellettavuuteen liittyvissä asioissa suosittelemme tutustumista arvioinnissa käytettyyn lähdemateriaaliin.

# 1 JOHDANTO

---

Masennus on yleinen terveysongelma. Arviolta joka viides suomalainen sairastuu masennukseen jossain elämänsä vaiheessa. Vuosittain noin 5 % suomalaisesta aikuisväestöstä sairastaa masennusta (Lindeman ym. 2000, Pirkola ym. 2005, Käypä hoito 2013).

Masennuksen hoitoon on useita lääkkeellisiä ja lääkkeettömiä hoitovaihtoehtoja. Usein masennuksen lääkehoito aloitetaan selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin (SSRI) kuuluvalla lääkevalmisteella. Näitä ovat muiden muassa sitalopraami ja essitalopraami, joiden yhteenlaskettu osuus yleisimpien masennuslääkkeiden kulutuksesta on noin 40 %. Sitalopraamissa ja essitalopraamissa on sama vaikuttava aine, mutta essitalopraamivalmisteissa on mukana vaikuttavasta aineesta vain aktiivista muotoa. Essitalopraami on huomattavasti sitalopraamia kalliimpaa.

On esitetty, että pelkästään vaikuttavan aineen aktiivista muotoa sisältävä valmiste (kuten essitalopraami) voisi olla tehokkaampi tai paremmin siedetty kuin sekä aktiivista että inaktiivista muotoa sisältävä valmiste (kuten sitalopraami). Kliinisten hyötyjen osoittaminen käytännössä voi kuitenkin olla haasteellista (Svensson ja Mansfield 2004). Tässä arviointikoosteessa tarkastellaan, onko essitalopraamin ja sitalopraamin terveysvaikutuksissa sellaisia eroja, joilla essitalopraamin korkeampia lääkekustannuksia voitaisiin perustella.

## 2 ARVIOINNIN TAVOITE

---

Arvioinnissa verrataan essitalopraamia ja sitalopraamia vakavan masennuksen hoidossa. Ensisijainen tavoite on arvioida, onko essitalopraamin ja sitalopraamin vaikutuksissa ja turvallisuudessa sellaisia eroja, joilla korkeammat lääkekustannukset voisi perustella. Arvioinnin tavoite on määritelty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** *Arviointikohteen määrittely.*

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Väestö</b>                | Yli 18-vuotiaat vakavaa masennusta sairastavat potilaat   |
| <b>Arvioitava lääkehoito</b> | Essitalopraami  |
| <b>Vertailuhoito</b>         | Sitalopraami  |
| <b>Lopputulokset</b>         | Akuutti hoitovaste, kuolleisuus, oireiden lieveneminen (remissio), elämänlaatu, sosiaalinen toimintakyky, hoitomyöntyyvyys, haitat, lääkekustannukset |
| <b>Aikahorisontti</b>        | Ei rajoituksia  |
| <b>Hoitoympäristö</b>        | Ei rajoituksia (tyypillisesti avohoito)   |

Lääkehoitojen käytön sekä lääkekustannusten kuvailua ja arviointia varten käytettiin avohoidon osalta Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lääkemyyntirekisteriä sekä Kelan tilastotietokantaa (Kelasto). Kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja lähdemateriaalit on esitetty luvussa 4.1.

# 3 ARVIOITAVAT LÄÄKEHOIDOT

---

## 3.1 Essitalopraamin ja sitalopraamin käyttöaiheet

Masennustilan hoitoon on käytettävissä eri tavoin vaikuttavia lääkevalmisteita. Mitä vaikeasteisemmasta masennustilasta on kyse, sitä keskeisemmin lääkkeet kuuluvat hoitoon. Ensilinjan lääkkeitä ovat niin sanotut SSRI-lääkkeet, joihin myös sitalopraami ja essitalopraami kuuluvat. Masennuksen hoitoon on Suomessa käytettävissä useiden eri myyntiluvan haltijoiden essitalopraami- ja sitalopraamivalmisteita. Essitalopraamia ja sitalopraamia otetaan kerran päivässä tablettina. Essitalopraamista on saatavilla myös suun kautta otettava liuosmuotoinen tippavalmiste.

Essitalopraamin valmisteyhteenvetoon mukaisiin käyttöaiheisiin kuuluvat vakavan masennuksen lisäksi paniikkihäiriö ja siihen liittyvä julkisten paikkojen pelko, sosiaalisten tilanteiden pelko, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja pakko-oireinen häiriö. Sitalopraamin valmisteyhteenvetoon mukaisia käyttöaiheita ovat vakavan masennuksen hoito, parantuneen tilan ylläpito ja uudelleenpuhkeamisen ennaltaehkäisevä hoito sekä paniikkihäiriön ja siihen liittyvän julkisten paikkojen pelon hoito. Käytännössä käyttöaiheet eivät kliinisten asiantuntijoiden arvioiden mukaan oleellisesti eroa toisistaan.

Sitalopraamivalmisteissa vaikuttava aine esiintyy kahtena eri enantiomeerina, joista vain toinen on aktiivinen. Essitalopraamivalmisteissa on mukana vain lääkeaineen aktiivista S-isomeeria, joten vaikutuksiltaan vastaava annos on puolet pienempi kuin sitalopraamilla (Burke ja Kratochvil 2002).

## 3.2 Masennus ja sen hoito

### 3.2.1 Esiintyvyys, oireet ja riskitekijät

Arviolta joka viides suomalainen sairastuu jossain elämänsä vaiheessa masennukseen. Vuosittain noin 5 % suomalaisesta aikuisväestöstä sairastaa masennusta (Lindeman ym. 2000, Pirkola ym. 2005, Käypä hoito 2013).

Masennuksen keskeinen oire on masentunut mieliala, joka on jatkunut yhtäjaksoisesti vähintään 2 viikon ajan. Muita masennuksen oireita ovat muun muassa unihäiriöt, uupumus, mielihyvän menetys, itseluottamuksen puute, muutokset ruokahalussa ja painossa, psykomotorinen hidastuminen tai kiihtyneisyys ja toistuvat kuolemaan liittyvät ajatukset.

Masennus on monitekijäinen sairaus, jonka syntyyn liittyy useita biologisia, psykologisia ja sosiaalisia tekijöitä (Käypä hoito 2013). Keskeisiä tekijöitä masennuksen puhkeamisessa ovat perinnöllinen taipumus, altistavat persoonallisuuden piirteet ja kielteiset elämäntapahtumat. Naisilla masennustilat ovat yleisempiä kuin miehillä. Masennukseen ensimmäistä kertaa sairastuneista noin puolella masennusjakso uusiutuu, osalla useita kertoja elämän aikana. Toistuvat masennusjaksot ovat yleinen syy työkyvyttömyydelle ja ennenaikaiselle eläkkeelle siirtymiselle.

### 3.2.2 Hoitosuosituksen ja hoidon toteutus

Kaikenasteisen (lievän, keskivaikean ja vaikean) masennuksen hoito perustuu psykoterapiaan ja masennuslääkehoitoon (Käypä hoito 2013). Vaikea-asteisen ja psykoottisen masennustilan hoitoon kuuluu aina lääkehoito, ja myös sähköhoitoa voidaan tarvittaessa käyttää. Hoitomuodosta riippumatta masennuspotilas tarvitsee säännöllistä seurantaa akuutin masennusjakson aikana sekä vähintään puoli vuotta sen jälkeen. Masennusjaksojen uusiutuminen voidaan vähentää asianmukaisella hoidolla.

Masennuksen hoidossa essitalopraamin käyttö voidaan aloittaa suoraan 10 mg:n ja sitalopraamin käyttö 20 mg:n vuorokausiannoksella. Annos voidaan tarvittaessa suurentaa kaksinkertaiseksi. Iäkkäiden potilaiden suositeltu annos on puolet aikuisten vuorokausiannok-



sesta. Essitalopraamia ja sitalopraamia ei ole tarkoitettu lasten ja nuorten masennuksen hoitoon.

Tyypillisiä essitalopraamin ja sitalopraamin aiheuttamia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, suolisto-oireet ja seksuaalitoimintojen häiriöt.

Essitalopraamin ja sitalopraamin vaikutus alkaa yleensä 2–4 viikon kuluessa lääkehoidon aloittamisesta. Mikäli vastetta ei ole havaittavissa 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, on syytä harkita vaihtoa toiseen, yleensä erityyppiseen masennuslääkkeeseen.

Masennuksen lääkehoidon kesto on yksilöllistä. Hoitotuloksen eli toipumisen varmistamiseksi ja masennuksen uusiutumisen ehkäisemiseksi lääkehoitoa jatketaan riittävän pitkään, yleensä 4–6 kuukauden ajan oireiden parantumisen jälkeen. Potilaat, jotka ovat sairastuneet uudelleen masennukseen, saattavat tarvita pitkäkestoisempaa lääkehoitoa masennuksen uusiutumisen ehkäisemiseksi.

### 3.2.3 Lääkehoitojen käyttö Suomessa

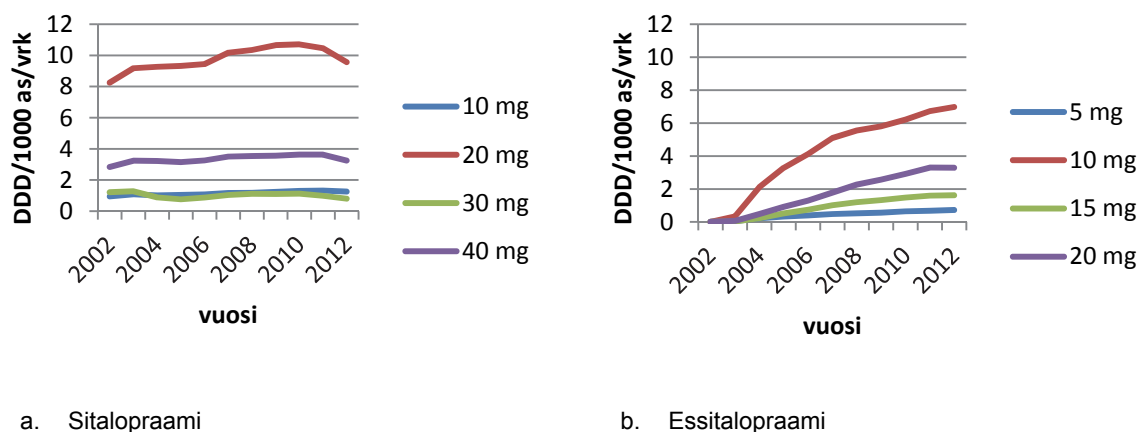
Yleisimpien masennuslääkkeiden kulutuksesta essitalopraamin osuus on 19 % ja sitalopraamin osuus 22 % (taulukko 2). Masennuslääkkeiden käytön yleisyydessä esiintyy jonkin verran eroja yliopistosairaanhoidopiirien välillä. Maanlaajuisesti sitalopraamin käyttö on hie-man yleisempää kuin essitalopraamin, ja selvin tämä ero on alueilla, joissa käytetään vähiten masennuslääkkeitä.

**Taulukko 2.** Yleisimpien masennuslääkkeiden (N06A) kulutus Suomessa vuonna 2012 ja essitalopraamin ja sitalopraamin osuus siitä. Lähde: Fimean lääkemyyntirekisteri.

| ERVA-alue | Yleisimpien masennuslääkkeiden kulutus (DDD* / 1000 as / vrk) | Essitalopraamin osuus (%) | Sitalopraamin osuus (%) |
|-----------|---|---------------------------|-------------------------|
| kaikki    | 71,2  | 18,7                      | 22,0                    |
| HYKS      | 67,5  | 19,8                      | 21,4                    |
| KYS       | 72,8  | 19,1                      | 19,7                    |
| OYS       | 54,5  | 18,7                      | 22,8                    |
| TaYS      | 64,6  | 16,5                      | 23,1                    |
| TYKS      | 70,0  | 19,1                      | 23,9                    |

\* defined daily dose

Sitalopraamin kaikkien vahvuuksien kulutus on pysynyt tasaisena viimeisen vuosikymmenen ajan (kuva 1). Sen sijaan vastaavalla aikajaksolla essitalopraamin kulutus on kasvanut varsin tasaisesti.



**Kuvio 1.** Sitalopraamin (a) ja essitalopraamin (b) kulutuksen (DDD / 1000 as / vrk) kehitys vuosina 2002–2012. Lähde: Fimean lääkemyyntirekisteri.

# 4 TERVEYSVAIKUTUKSET

---

## 4.1 Aineisto ja menetelmät

Essitalopraamin ja sitalopraamin kliinistä vaikuttavuutta ja turvallisuutta vertailevat tieteelliset katsaukset haettiin järjestelmällisesti sähköisistä tietokannoista, erityisesti Medlinesta, Cochrane-tietokannoista ja Sciruksesta. Katsauksia löytyi kuusi, ja näistä ensisijaiseksi tutkimustiedon lähteeksi valittiin Cochrane-katsaus, jossa verrattiin sitalopraamia muihin masennuslääkkeisiin vakavan masennuksen akuutin vaiheen hoidossa (Cipriani ym. 2012). Tässä tuoreessa katsauksessa on huomioitu lähes kaikki käytettävissä oleva julkaistu alkuperäisnäyttö satunnaistetuista kliinisistä kokeista. Tutkimusnäyttöä täydennettiin tarvittaessa toisesta Cochrane-katsauksesta, jossa essitalopraamia verrattiin muihin masennuslääkkeisiin (Cipriani ym. 2009).

Tutkimusnäyttö on peräisin yhteensä kahdeksasta tutkimuksesta. Suurin osa näistä kesti 6–8 viikkoa. Vain yksi tutkimus kesti 24 viikkoa (Colonna 2005). Tutkimushenkilöiden ikäraja oli yleensä 18–65 vuotta. Yhdessä tutkimuksessa ikärajana oli 18–80 vuotta (SCT-MD-2) ja yhdessä 25–45 vuotta (Yevtushenko 2007). Tutkimuksissa oli käytetty essitalopraamia ja sitalopraamia joko kiinteällä ja vaikutuksiltaan vertailukelpoisella annoksella (esimerkiksi essitalopraami 10 mg ja sitalopraami 20 mg) tai vaihtelevalla annoksella (esimerkiksi essitalopraami 10–20 mg ja sitalopraami 20–40 mg). Jälkimmäisissä tutkimuksissa tulokset ilmoitettiin yhteenlaskettuina.

Tutkimusten tärkeimmät tulokset liittyivät masennusoireiden lievenemiseen. Masennuksen vakavuutta lähtötilanteessa sekä hoitovastetta oli arvioitu käyttäen erilaisia pisteytyksiä, kuten Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD, HRSD, Hamilton 1960) tai Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery ym. 1979). MADRS-pisteytystä käytettäessä tutkimuspotilaaksi pääsemisen masennuspisteiden alaraja oli eri tutkimuksissa vaihdellut välillä 22–30 ja HRSD-pisteytystä käytettäessä välillä 17–18. Käytännössä tämä tarkoittaa, että osalla tutkimuspotilaista masennus on voinut olla keskivaikeaa tai jopa lievää.

Tutkimukset olivat lääketeollisuuden sponsorioimia lukuun ottamatta yhtä (Yevtushenko 2007), jonka suhteen yhteys lääketeollisuuteen oli epäselvä.

Tutkimusten tärkeimmät tulokset (hoitovaste) yhdistettiin alkuperäisten katsausten tavoin meta-analyysillä. Tutkimustulosten heterogeenisyydestä riippuen meta-analyysi tehtiin satunnaisefektien tai kiinteiden efektien mallilla. Lisäksi tehtiin alaryhmäanalyysi, jossa tarkasteltiin erikseen kiinteällä ja vaihtelevalla annostelulla toteutettuja tutkimuksia. Analyysit tehtiin RevMan 5.1 -ohjelmistolla.

## 4.2 Tulokset

### 4.2.1 Kokonaiskuolleisuus tai tutkimuksen aikainen kuolleisuus

Essitalopraamin ja sitalopraamin vaikutusta kuolleisuuteen oli tarkasteltu vain yhdessä tutkimuksessa. Kokonaiskuolleisuus ei eronnut essitalopraami- ja sitalopraamihoidossa (riskisuhde 0,36; 95 %:n luottamusväli 0,01–8,68; 294 potilasta). Tutkimuksen perusteella ei voida luotettavasti arvioida, onko hoidoilla eroja vaikutuksissa kuolleisuuteen.

### 4.2.2 Hoitovaste

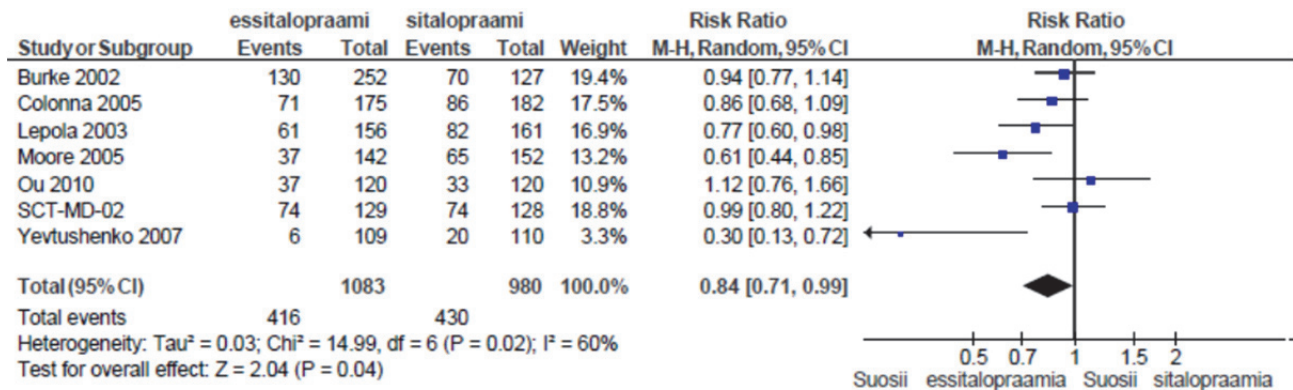
Hoitovastetta arvioitiin ensisijaisesti niiden potilaiden osuutena, joilla masennus lieveni vähintään puoleen lähtötilanteesta masennuspisteillä arvioituna. Osassa tutkimuksia ilmoitettiin myös toipuneiden potilaiden määrä (potilaat, joiden pistemäärä esim. Hamiltonin masennusasteikolla oli enintään 7 tai Montgomery-Åsbergin asteikolla enintään 10–12). Toipuneiden potilaiden määrä kuvaa paremmin niiden potilaiden osuutta, joiden tila korjautuu niin, että jäännösoireita ei jää.

Sitalopraamilla ensisijaista hoitovastetta (masennuspisteiden puolittuminen) ei saavutettu yhtä usein kuin essitalopraamilla 6–12 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa (riskisuhde 0,84;

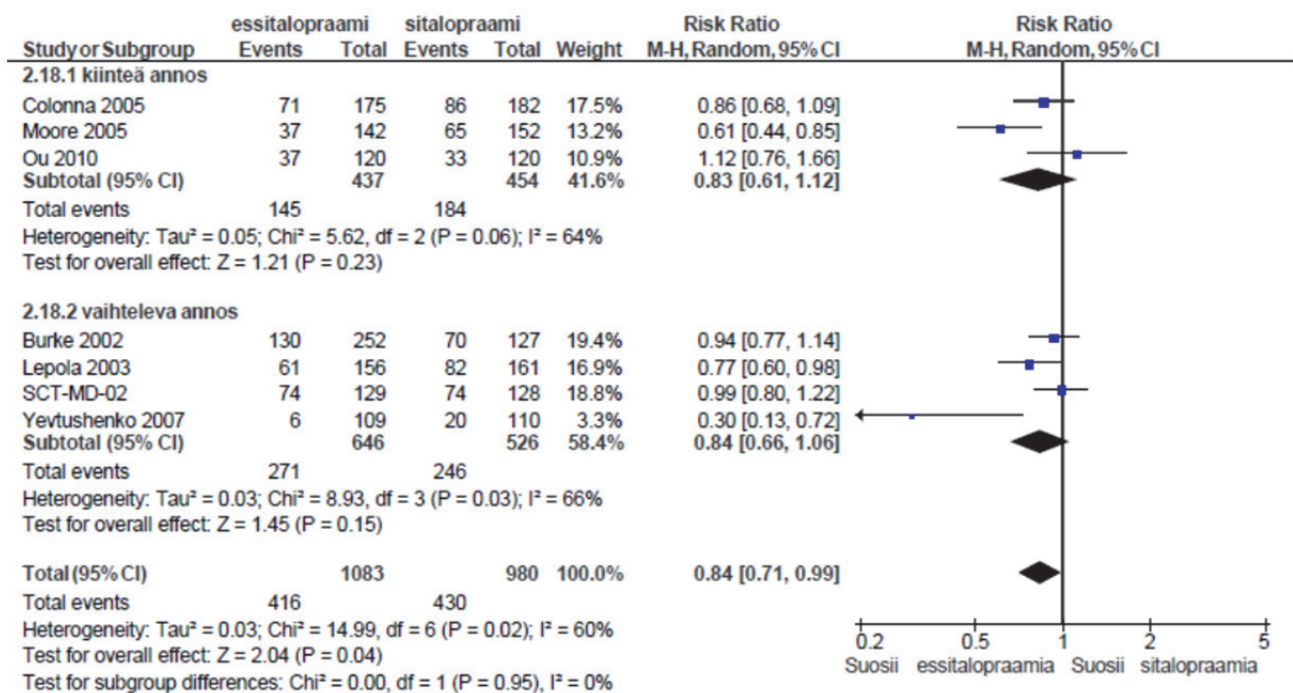
95 %:n luottamusväli 0,71–0,99; 7 tutkimusta, 2 063 potilasta). Meta-analyysin tulokset on esitetty **kuvassa 2**.

Tulosten perusteella 100 potilaasta 44 ei hyödy sitalopraamista ja 37 potilasta ei hyödy essitalopraamista. Esitetyt luvut perustuvat siihen, että sitalopraamilla hoidosta hyötymättömien osuus olisi 44 % (430/980) ja riskisuhde on 0,84.

Hoitovastetta tarkasteltaessa tutkimukset jaettiin alaryhmiin sen mukaan, käytettiinkö niissä kiinteää vai vaihtelevaa annostusta. Tässä analyysissä kummassakaan alaryhmässä (kiinteä tai vaihteleva annos) ei ollut nähtävissä johdonmukaista eroa hoitovasteen saavuttamisessa essitalopraamin ja sitalopraamin välillä (**kuva 3**). Tutkimuksissa, jotka kestivät 4 viikkoa (1 tutkimus, 143 potilasta) tai 24 viikkoa (1 tutkimus, 357 potilasta) ei havaittu eroa hoitovasteessa.



**Kuvio 2.** Niiden potilaiden osuus, jotka eivät saavuttaneet hoitovastetta 6–12 viikon tutkimuksissa.



**Kuvio 3.** Niiden potilaiden osuus, jotka eivät saavuttaneet hoitovastetta 6–12 viikon tutkimuksissa. Tutkimukset on jaettu kahteen ryhmään sen perusteella, käytettiinkö niissä kiinteää vertailukelpoista annostelua vai vaihtelevaa annostusta.

Lääkkeiden tehoa oli mitattu myös määrittämällä niiden potilaiden osuus, jotka eivät saavuttaneet remissiota (remission määritelmänä eri tutkimuksissa oli MADRS-pisteiden lasku tasolle  $\leq 10$ –12 tai HRDS-pisteiden lasku tasolle  $< 8$ ). Remissiota ei saavutettu yhtä usein sitalopraamilla kuin essitalopraamilla 6–12 viikon aikana (riskisuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,62–0,96; 6 tutkimusta, 1 684 potilasta). Yhdessä 4 viikkoa ja yhdessä 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ei havaittu eroja remissiosta hoitojen välillä.

#### 4.2.3 Masennuspistemäärän muutos seurannan aikana

Essitalopraami- ja sitalopraamihoidon ero masennuspisteissä tapahtuneessa muutoksessa 6–8 viikon aikana oli keskimäärin 0,16 essitalopraamin hyväksi (95 %:n luottamusväli 0,05–0,27; 7 tutkimusta, 1 872 potilasta). Kyseinen estimaatti on standardoitu keskiarvojen erotus eli efektiivinen ero. Eroista ei ole näyttöä, kun masennuspistemäärän muutosta arvioitiin 1–4 viikon kohdalla (3 tutkimusta, 657 potilasta). 8 viikkoa pidemmästä seuranta-ajasta ei ole julkaistua näyttöä.

#### 4.2.4 Elämänlaatu ja sosiaalinen toimintakyky

Lähteenä käytettyjen kyselyjen tutkimuksissa ei raportoitu elämänlaatuun tai sosiaaliseen toimintakykyyn liittyviä tuloksia.

#### 4.2.5 Hoidon keskeytyminen

Hoito keskeytyi yhtä usein sekä essitalopraami- että sitalopraamihoidossa (keskimäärin noin 14 % keskeytti; 8 tutkimusta, 2 206 potilasta). Yhdessä tutkimuksessa keskeyttäneiden osuus poikkesi huomattavasti muista tutkimuksista ollen essitalopraamiryhmässä 1 % ja sitalopraamiryhmässä 2 % (Yevtushenko 2007). Kyseisen tutkimuksen tulokset olivat muutoinkin muista poikkeavia (esim. kuva 2). Eroa hoidoilla ei ollut myöskään sen suhteen, joutuiko hoidon lopetus sivuvaikutuksista (7 tutkimusta, 1 989 potilasta) vai hoidon tehoamattomuudesta (8 tutkimusta, 2 206 potilasta).

#### 4.2.6 Haitat

Essitalopraamilla ja sitalopraamilla ei ollut eroa hoidon aikaisten haittavaikutusten esiintymisen suhteen (7 tutkimusta, 1 979 potilasta). Haittoja esiintyi sekä essitalopraamihoidoissa että sitalopraamihoidossa yli 50 %:lla potilaista. Näyttöä eroista ei ollut myöskään yksittäisissä haitoissa, joita olivat esimerkiksi aggressiivinen käytös, ruokahaluttomuus (anoreksia), ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, painonnousu, seksuaalitoiminnan ja itsemurhat. Voimakasta väsymystä (fatigue) esiintyi essitalopraamihoidossa kuitenkin enemmän kuin sitalopraamihoidossa (riskisuhde 2,96; 95 %:n luottamusväli 1,16–7,56; 2 tutkimusta, 467 potilasta). Voimakasta väsymystä esiintyi kuitenkin määrällisesti vähän.

### 4.3 Mitä tutkimusnäytön perusteella voidaan päätellä?

Essitalopraamia ja sitalopraamia masennustilojen hoidossa vertaileva tutkimusnäyttö on vähäistä, kun otetaan huomioon sairauden ja lääkkeiden käytön yleisyys. Lisäksi näyttö on erittäin niukkaa iäkkäillä potilailla, joilla masennuslääkkeiden käyttö on yleistä.

Tutkimusnäyttö viittaa siihen, että essitalopraamilla hoitovaste saavutetaan 6–12 viikon hoidossa hieman useammin kuin sitalopraamilla. Tutkimusnäyttö pidempikestoisesta käytöstä on vähäistä, mutta se ei viittaa siihen, että hoidoilla olisi eroa. Varhaisessa hoitovasteessa (alle 4 viikkoa) hoitojen eroista ei ole juurikaan näyttöä. Merkittävä osa potilaista ei hyödy kummastakaan hoidosta, mikä on yleinen ongelma myös muilla masennuslääkehoidoilla. Essitalopraamilla ja sitalopraamilla ei näyttäisi olevan eroa haittojen ilmaantumisessa tai hoidon keskeytyksessä. Potilaiden kannalta tärkeästä lopputuloksesta, elämänlaadusta, ei ole käytettävissä tutkimusnäyttöä. Myös täysin toipuneiden ja jäännösoireisten potilaiden määristä tarvittaisiin lisätietoa.

Essitalopraami- ja sitalopraamihoidon ero vaikutuksessa masennuspisteisiin oli keskimäärin 0,16 (efektiivinen ero 6–12 viikon aikana). Kliinisten asiantuntijoiden mukaan tämänsuuruinen tehoero ei yleisesti ottaen ole kliinisesti merkittävä (Cohen 1988). Tästä huolimatta yksilöllisessä lääkevalinnassa voi olla suuriakin eroja.

Tämän arviointikoosteen lähdekatsauksessa ei tarkasteltu sitä, onko essitalopraamilla ja sitalopraamilla eroa eriasteista masennusta sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimuksien sisäänottokriteerien perusteella tutkimuksissa oli mukana lievää, keskivaikeaa sekä vaikeaa

masennusta sairastavia potilaita. Toisaalta on mahdollista, että tutkimuspotilaiden heterogeeniteetti voi muokata vertailtavien lääkkeiden vaikutuseroja joko niitä ali- tai yliarvioiden.

Tutkimuksissa hoitovaste oli määritelty käyttäen masennuksen vaikeusasteen arviointias- teikkoja. Tällaisiin luokitteluihin liittyy kuitenkin ongelmia, koska niissä mitataan oireiden määrää mutta ei ilmaista niiden luonnetta (Lepola ja Koponen 2008). Esimerkiksi hoitovas- teen saavuttamiseen (mitattuna pistemäärän puolittumisella) voi vaikuttaa masennuksen aste (pistemäärä) alkutilanteessa, ja toisaalta hoitovasteen saaneiden joukkoon voi luokitua potilaita, jotka ovat edelleen keskivaikeasti masentuneita. Potilaan kannalta tällainenkin vas- te voi kuitenkin olla hyvin merkittävä.

Lumevaikutuksen on osoitettu olevan merkittävä masennuslääketutkimuksissa (Brunoni ym. 2009, Rief ym. 2009). Keskimäärin miltei 30 % lumelääkehoitoa saaneista, vakavaa masen- nusta sairastaneista potilaista on hyötynyt lumehoidosta satunnaistetuissa lääketutkimus- sa (Walsh ym. 2002). Yleisesti ottaen miltei 70 %:n hoitovaikutuksesta on arvioitu liittyvän lumevaikutukseen (Rief ym. 2009). Toisaalta aktiivihoidon ja lumehoidon terveysvaikutusten eron on todettu olevan sitä suurempi, mitä vaikea-asteisempi masennus on lähtötilanteessa (Kirsch ym. 2008). Myös essitalopraamia ja sitalopraamia lumeeseen verranneissa tutki- muksissa lumevasteen on todettu olevan merkittävä (Brunoni ym. 2009, Apler 2011).

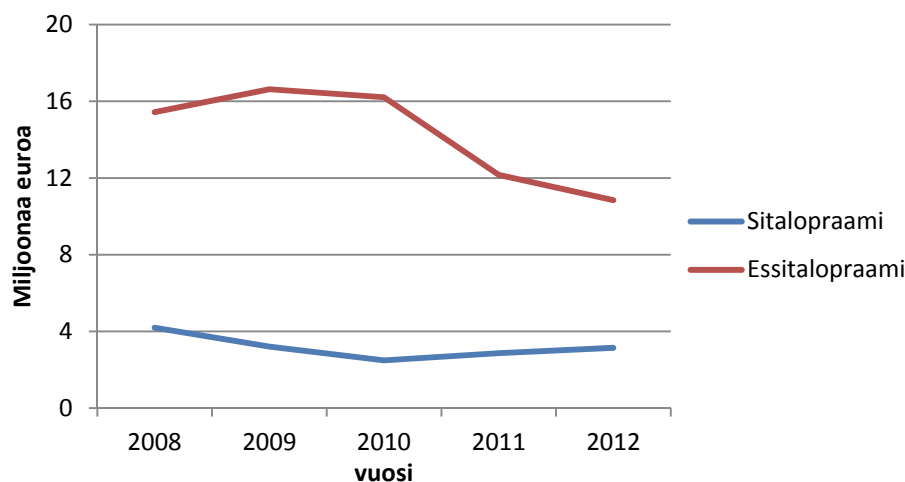
# 5 LÄÄKEKUSTANNUSTEN ARVIOINTI

Essitalopraamin ja sitalopraamin hintaero on huomattava, mikä heijastuu merkittävästi lääkekustannuksiin. Lääkekustannusten lisäksi masennuksen hoidosta aiheutuu muita terveydenhoitokustannuksia. Masennus aiheuttaa myös tuottavuuskustannuksia, jotka voivat olla huomattavia.

Tässä osiossa tarkastellaan ainoastaan essitalopraamin ja sitalopraamin lääkekustannuksia Suomessa. Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että essitalopraamilla ja sitalopraamilla on myös muita käyttöaiheita vakavan masennuksen hoidon lisäksi. Arviointiryhmän tiedossa ei ole, kuinka suuri osa lääkkeiden kulutuksesta on ainoastaan vakavan masennuksen hoitoon liittyvää. Tässä yhteydessä esitettävissä kustannuksissa ja laskelmissa ei ole eroteltu käyttöaiheita.

## 5.1 Lääkehoidon kustannusten kehitys

Vuosina 2008–2012 essitalopraamin vuosikustannukset ovat olleet enimmillään yli 16 miljoonaa euroa (**kuva 4**). Vastaavasti sitalopraamin vuosikustannukset ovat olleet enimmillään noin 4 miljoonaa euroa. Essitalopraamin hintojen lasku geneerisen kilpailun myötä näkyy lääkekustannusten laskuna vuoden 2010 jälkeen. Tarkastelujaksolla essitalopraamin kulutus on edelleen kasvanut (**kuva 1**). Essitalopraamin hinnat ovat kuitenkin edelleen huomattavasti sitalopraamia korkeampia.



**Kuvio 4.** Sitalopraamin ja essitalopraamin arvonlisäverottomat lääkekustannukset vuosina 2008–2012. Lähde: Tilastotietokanta Kelasto.

## 5.2 Korvausten saajat ja lääkekustannukset

Essitalopraami ja sitalopraami ovat peruskorvattavia lääkkeitä. Ylempi erityiskorvattavuus voidaan myöntää vain potilaille, joiden masennukseen liittyy psykoottisia piirteitä.

Vuonna 2012 essitalopraamista sai korvauksia noin 93 000 potilasta ja sitalopraamista noin 99 000 potilasta (**taulukko 3**). Essitalopraamin lääkekustannukset korvauksen saajaa kohti olivat lähes nelinkertaiset sitalopraamiin verrattuna. Yleisesti ottaen potilaan itse maksama osuus oli keskimäärin yli puolet lääkkeen hinnasta sekä essitalopraami- että sitalopraami-hoidossa.

**Taulukko 3.** Sitalopraamin ja essitalopraamin arvonlisäverottomat lääkekustannukset ja lääkekorvausten saajat vuonna 2012. Lähde: Tilastotietokanta Kelasto 2013.

| Lääkeaine      | Korvausten saajat (n) | Läákekustannukset (€) | Läákekustannukset vuodessa korvauksen saajaa kohti (€) |
|----------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Sitalopraami   | 98 560                | 3 136 216             | 31,82  |
| Essitalopraami | 92 798                | 10 845 013            | 116,87   |

Yhteenlasketut arvonlisäverottomat avohoidon lääkekustannukset essitalopraamista ja sitalopraamista olivat lähes 14 miljoonaa euroa vuonna 2012 (**taulukko 4**). Mikäli kaikki essitalopraamista ja sitalopraamista korvausta saaneet henkilöt olisivat käyttäneet sitalopraamia, laskennalliset lääkekustannukset olisivat olleet arviolta noin 8 miljoonaa euroa pienemmät. Vuosina 2008–2012 vastaava summa on yhteensä lähes 60 miljoonaa euroa.

**Taulukko 4.** Laskennalliset essitalopraamin käytöstä aiheutuneet arvonlisäverottomat lisäkustannukset vuonna 2012. Lähde: Tilastotietokanta Kelasto 2013.

|   | Kustannukset (€) |
|---|------------------|
| Läákekustannukset 2012  | 13 981 229       |
| Laskennalliset lääkekustannukset 2012, jos kaikki olisivat käyttäneet sitalopraamia | 6 089 012        |
| Laskennalliset essitalopraamin käytöstä aiheutuneet lisäkustannukset 2012           | 7 892 217        |

### 5.3 Onko resurssien käyttö optimaalista?

Vertailtavien hoitojen lääkekustannuksissa on huomattavia eroja, jotka päätyvät potilaiden ja yhteiskunnan maksettaviksi. Lisäkustannuksista kertyvä summa (**taulukko 4**) vastaa esimerkiksi noin 100 000–160 000:ta terapiakäyntiä vuodessa, mikäli terapiakustannuksiksi oletetaan 50–80 euroa käyntikerralta (Mielenterveyden keskusliitto 2013). Laskelma on teoreettinen ja perustuu keskimääräiseen potilaskohtaiseen lääkekustannukseen. Laskelmassa ei ole myöskään huomioitu sitä, että essitalopraamista akuutin hoitovasteen saa todennäköisesti jonkin verran suurempi osa potilaista. Tästä mahdollisesti seuraavien kustannussäästöjen luotettava arvioiminen on hankalaa.

Näyttö hoitojen eroista perustuu lyhytkestoisiin kliinisiin kokeisiin, kun taas masennuksen hoito kestää yleensä kauemmin kuin miltä ajalta on tutkimusnäyttöä. Suoraa satunnaistettuihin kliinisiin kokeisiin perustuvaa näyttöä pidemmän aikavälin terveysvaikutuksista ei ole. Näin ollen epäselväksi jää, missä määrin essitalopraamin aiheuttamille lisäkustannuksille sitalopraamiin verrattuna saadaan vastinetta väestön parantuneen terveydentilan muodossa. Lääkkeen kehityskustannuksilla tai lääkkeen innovatiivisuudella korkeampaa hintaa on niin ikään vaikea perustella. Pohdittavaksi myös jää, tulisiko aiheutunut lisäkustannus paremmin hyödynnettyä muissa lääkkeellisissä tai lääkkeettömissä hoitomuodoissa. Kliinisen asiantuntija-arvion mukaan essitalopraamin käytön kohdentamista tulisi myös pohtia tarkemmin, ja käyttöä tulisi pyrkiä suuntaamaan sellaisille potilaille, jotka siitä todennäköisimmin voisivat hyötyä. Näiden potilasryhmien tunnistaminen vaatisi kuitenkin lisää tutkimusta.

Apler A. Citalopram for major depressive disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of published placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2011;2:e000106.

Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PloS ONE* 2009;4:e4824.

Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331–336.

Burke WJ, Kratochvil CJ. Stereoisomers in Psychiatry: The case of escitalopram. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2002;4:20-24

Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012:7.

Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009:4.

Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2<sup>nd</sup> edition. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates 1988.

Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Cur Med Res Opin* 2005;21:1659–1668.

Depressio [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomen Lääkäriseura Duodecim ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalaisen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 11.10.2013]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi). tekstiviite: (Käypä hoito 2013)

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;3:56–62.

Kela. Tilastotietokanta Kelasto [siteerattu 13.9.2013]. [www.kela.fi/kelasto](http://www.kela.fi/kelasto). tekstiviite: [Tilastotietokanta Kelasto]

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2):e45.

Lepola U, Koponen H. Laadukas remissio on masennuksen lääkehoidon haaste. *Suom Lääkäril* 2008;63:4103–9.

Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211–217.

Lindeman S, Hämäläinen J, Isometsä E, Kaprio J, Poikolainen K, Heikkinen M, Aro H. The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5993 adults. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:178–184.

Mielenterveyden keskusliitto. Tietopankki. Mistä apua? Psykoterapia. [siteerattu 13.9.2013]. [www.mtkl.fi/tietopankki/mista\\_apua/psykoterapia/](http://www.mtkl.fi/tietopankki/mista_apua/psykoterapia/).

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.

Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective, multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:131–137.

Ou JJ, Xun GL, Wu RR, Li LH, Fang MS, Zhang HG, Xie SP, Shi JG, Du B, Yuan XQ, Zhao JP. Efficacy and safety of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose study. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213:639–646.

Pirkola S, Isometsä E, Aro H, Kestilä L, Hämäläinen J, Vejjola J, Kiviruusu O, Lönnqvist J. Childhood adversities as risk factor for adult mental disorders: results from the Health 2000 Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:769–777.

Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 2009;118:1–8.



SCT-MD-02. Forest Laboratories. Flexible-dose comparison of the safety and efficacy of Lu 26-054 (escitalopram), citalopram and placebo in the treatment of major depressive disorder. [siteerattu 5.9.2013]. [www.forestclinicaltrials.com](http://www.forestclinicaltrials.com).

Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychoter Phychosom* 2004;73:10–6.

Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840–7.

Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, Gusinin SE, Buzik OJ, Agibalova TV. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clin Ther* 2007;29:2319–2332.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio