

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Abbonate (tranylcyppromin)

Utvärderad indikation

För behandling av svåra depressiva episoder hos vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på adekvat standardbehandling med minst två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva) och effektförstärkning med exempelvis litium.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Abbonate (tranylcypropromin), filmdragerade tabletter, N06AF04
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på adekvat standardbehandling med minst två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva) och effektförstärkning med exempelvis litium.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----]
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2023-11-19

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Abbonate	20 mg	90 tabletter	2 539,00	2 636,03

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sonny Larsson (medicinsk utredare) och Åsa Levin (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
 www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Tranylcypromine Glenmark utgör relevant jämförelsealternativ då det innehåller samma farmakologiskt aktiva substans och har samma användningsområde.
Relativ effekt och säkerhet	Abbonate är godkänt baserat på väletablerad användning och säkerhet i en nationell regulatorisk procedur. TLV har inte utvärderat relativ effekt och säkerhet i detta ärende.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har gjort en prisjämförelse med Tranylcypromine Glenmark.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Prisjämförelsen visar att användning av Abbonate leder till lägre läkemedelskostnader än användning av Tranylcypromine Glenmark vid motsvarande doseringar och behandlingslängder.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Abbonate är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Behandlingsresistent svår depression	1
1.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
2	Läkemedlet.....	1
2.1	Indikation.....	1
2.2	Verkningsmekanism	1
2.3	Dosering/administrering.....	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ.....	2
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet	2
6	Hälsoekonomi	4
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	4
6.2	Läkemedelskostnader	4
6.2.1	Dosering	4
6.2.2	Kostnader för läkemedlet.....	4
7	Resultat av hälsoekonomisk analys.....	5
7.1	Samlad bedömning av resultaten	5
8	Regler och praxis.....	6
8.1	Den etiska plattformen	6
8.2	Författningstext m.m.	6
9	Referenser.....	6
	Bilagor.....	7
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.....	7

1 Behandlingsresistent svår depression

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade i sin helhet från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation [1, 2].

Depression och ångestsyndrom tillhör de stora folksjukdomarna och drabbar människor i alla åldrar. Risken att insjukna i en depression någon gång under sin livstid är cirka 36 procent för kvinnor och 23 procent för män.

Depression definieras i diagnossystemet ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health problems) som ett tillstånd som varat mer än två veckor och där nedstämdhet, nedsatt energi, förlust av intresse eller nöje av att göra aktiviteter som tidigare gett tillfredsställelse är viktiga symtom. Andra symtom kan vara förlust av självförtroende, skam och skuld känslor, tankar på döden eller suicid, svårighet att tänka eller obeslutsamhet, sömnsvårigheter och aptitförändring.

Svårighetsgraden kan variera från lindriga till mycket svåra tillstånd med överhängande suicidrisk. Hos personer med medelsvår till svår egentlig depression är funktionsförmågan och livskvaliteten kraftigt nedsatt, vilket medför stora svårigheter att klara vardagslivet och de dagliga aktiviteterna.

Valet av behandlingsalternativ anpassas individuellt och patientönskemål ska vägas in i valet av behandling. Patienter som inte svarar på två väl genomförda behandlingsförsök med antidepressiva läkemedel har en behandlingsresistent depression.

1.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Abbonate och relevant jämförelsealternativ, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom svårighetsgraden inte har någon betydelse för beslutet gör TLV ingen bedömning av svårighetsgraden i detta ärende.

2 Läkemedlet

Abbonate innehåller tranylcypromin och godkändes baserat på väletablerad användning i juni 2022 i en nationell procedur.

2.1 Indikation

Abbonate är avsett för behandling av svåra depressiva episoder hos vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på adekvat standardbehandling med minst två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva) och effektförstärkning med exempelvis litium.

2.2 Verkningsmekanism

Tranylcypromin tillhör gruppen icke-selektiva och irreversibla monoaminoxidas (MAO) hämmare. Mekanismen för den antidepressiva effekten är inte fullständigt klarlagd men detta leder till en större tillgänglighet av neurotransmittorer i CNS.

2.3 Dosering/administrering

Dosen justeras individuellt efter patientens svar och sjukdomens svårighetsgrad.

Den rekommenderade startdosen är 10 mg tranylcypromin en gång dagligen på morgonen och om nödvändigt kan den efter 1–3 veckor ökas med 10 mg. Om det terapeutiska svaret inte är adekvat kan dosen ökas veckovis i steg om 10 mg/dag till högst 60 mg/dag. Vanligtvis är den effektiva dosen inom 20–40 mg/dag. Antidepressiv effekt uppnås generellt efter 3 till 6 veckor, och vid tillfredsställande effekt på de depressiva symtomen ska behandlingen fortsätta 4 till 6 månader för att undvika återfall.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer anges att standardbehandling är psykologisk behandling eller behandling med antidepressiva läkemedel, oftast så kallade selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat). Även serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-preparat) och tricykliska antidepressiva läkemedel kan användas, men de ger ofta fler biverkningar. Vid svårare tillstånd är också elektrokonvulsiv behandling (ECT) standardbehandling. Vid behandlingsresistent depression kan litiumbehandling, och i undantagsfall esketamin, användas som tillägg till andra antidepressiva läkemedel [1].

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer tar upp ytterligare alternativ för behandlingsresistenta patienter såsom tilläggsbehandlingar med andra generationens antipsykotiska läkemedel eller mirtazapin, och byte till tricykliska antidepressiva läkemedel eller monoaminoxidashämmare [1].

Tranylcypromin har en lång och väletablerad användning vid depression och omkring 300 patienter har beviljats licens av Läkemedelsverket för behandling under 2022, och försäljningen har legat på ungefär samma nivå de senaste åren.

4 Jämförelsealternativ

Företaget har valt att jämföra Abbonate med Tranylcypromine Glenmark då detta är det enda i Sverige förekommande läkemedlet inom förmånen som innehåller samma substans och är godkänt för samma användningsområde.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att jämförelsealternativet för Abbonate är Tranylcypromine Glenmark vilket är det enda i Sverige förekommande läkemedlet inom förmånen som innehåller samma substans och är godkänt för samma användningsområde.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Abbonate är godkänt baserat på väletablerad användning och säkerhet i en nationell regulatorisk procedur. Jämförelsealternativet Tranylcypromine Glenmark är godkänt i en decentraliserad procedur (referensland Nederländerna), baserad på visad bioekvivalens med ett välkänt läkemedel med etablerad effekt och säkerhetsprofil.

Företaget har som stöd för den kliniska effekten redovisat en översiktsartikel med en meta-analys av kontrollerade studier av tranylcypromins effekt på depression [3]. Slutsatserna i översiktsartikeln är att tranylcypromin vid behandlingsresistent depression ger ett bättre svar än placebo (logOR 2,826 med 95% konfidensintervall 1,494–4,158, baserat på en studie) och jämfört med substanser i ATC-gruppenövriga antidepressiva medel eller lamotrigin (logOR

1,976 med 95% konfidensintervall 0,907–3,045, baserat på fyra studier), samt jämförbar effekt med andra monoaminoxidshämmare eller kombinationsbehandling med venlafaxin och mirtazapin (logOR -0,366 med 95% konfidensintervall -0,907–0,137, baserat på fyra studier). I tabell 1 redovisas de sammanfattade resultaten från de studier som inkluderat behandlingsresistenta patienter.

Tabell 1 Redovisning av resultaten från aktuella studier i översiktsartikeln.

Ursprunglig publikation	Jämförelse	Antal som svarar på tranylcypromin (N)	Antal som inte svarar på tranylcypromin (N)	Antal som svarar på jämförelsealternativet (N)	Antal som inte svarar på jämförelsealternativet (N)	Andel som svarar på tranylcypromin	Andel som svarar på jämförelsealternativet
Himmelhoch et al (1982)	placebo	20	8	4	27	0,714	0,129
Nolen et al (1985)	5-hydroxitryptofan	15	11	0	17	0,577	0,000
Nolen et al (1988)	nomifensin	10	9	2	13	0,526	0,133
Thase et al (1992)	imipramin	9	3	1	3	0,750	0,250
Nolen et al (2007)	lamotrigin	5	3	4	7	0,625	0,364
McGrath et al (2006)	venlafaxin, mirtazapin	7	51	12	39	0,121	0,235
Nolen et al (1993)	brofaromin	5	12	10	12	0,294	0,455
Volz et al (1994)	brofaromin	34	13	34	12	0,723	0,739
Birkenhäger et al (2004)	fenelzin	17	22	18	20	0,436	0,474

Biverkningar

Tranlylcypromin har genom sin verkningsmekanism välkända interaktioner med vissa livsmedel och flera läkemedel. Genom att hämma de nedbrytande enzymerna för signalsubstanser som tillhör gruppen monoaminer såväl i nervsystemet som i resten av kroppen finns risk för allvarliga biverkningar om inte patienterna följer särskilda dietrekommendationer och undanhålls samtidig behandling med flera typer av antidepressiva läkemedel.

TLV:s diskussion

Utifrån marknadsgodkännandena är det rimligt att anta att effekten för Abbonate och Tranlylcypromine Glenmark är jämförbar. Detta stöds av företagets redovisade meta-analys även om det föreligger stor osäkerhet i hur dessa resultat på grupp nivå ska överföras till moderna och svenska kliniska förhållanden då studierna utförts längre tillbaka i tiden, ofta utgörs av små patientpopulationer och innehåller jämförelsealternativ som har liten eller ingen användning i Sverige.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att tranlylcypromin har använts under många år och att det finns en beprövad erfarenhet av dess effekt och säkerhet. TLV bedömer utifrån marknadsgodkännandena att det är rimligt att effekten av Abbonate och Tranlylcypromine Glenmark är jämförbar.

6 Hälsoekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Ansökt pris för Abbonate är 2 636,03 kronor (AUP), för en förpackning om 90 delbara tabletter i styrkan 20 mg.

Företaget har kommit in med en prisjämförelse mellan Abbonate och Tranlycypromine Glenmark. Läkemedlen innehåller samma farmakologiskt aktiva substans och har samma indikation varför företaget antar jämförbar effekt. Enligt företagens jämförelse är Abbonate kostnadsbesparande jämfört med Tranlycypromine Glenmark vid samma dosering och behandlingstid. Företagens prisjämförelse redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Redovisning av företagens prisjämförelse mellan Abbonate och Tranlycypromine Glenmark, SEK (AUP).

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris per tablett	Pris per mg
Abbonate	2636,03	20	90	29,29	1,46
Tranlycypromine Glenmark	1657,85	10	28	59,21	5,92

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Abbonate och Tranlycypromine Glenmark, utgår TLV från en prisjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

6.2 Läkemedelskostnader

6.2.1 Dosering

Enligt produktresumén doseras Abbonate individuellt efter patientens svar och sjukdomens svårighetsgrad. Behandlingen pågår i en induktionsfas under 1–3 veckor, en remissionsfas under 3–6 veckor och en återfallsförebyggande fas under 4–6 månader. Doseringen ska starta med 10 mg dagligen och kan sedan veckovis ökas till maximalt 60 mg dagligen vid otillräckligt behandlingssvar. Enligt produktresumén är den effektiva dosen vanligtvis inom 20–40 mg/dag.

6.2.2 Kostnader för läkemedlet

Utifrån produktresumén är behandlingstiden vid fullgod effekt mellan 150 och 232 dagar. I tabell 3 redovisas jämförelsen för läkemedelskostnaden mellan Abbonate och Tranlycypromine Glenmark utifrån lägsta dosering och kortaste behandlingstid samt högsta dosering och längsta behandlingstid.

Tabell 3. Jämförelse av behandlingstid mellan Abbonate och Tranlycypromine Glenmark, vid lägsta dosering och kortaste behandlingstid respektive högsta dosering och längsta behandlingstid i produktresumén.

Produkt	Pris per tablett	Tabletter per behandling		Pris per behandling, SEK (AUP)	
		låg dos, kort behandling	hög dos, lång behandling	låg dos, kort behandling	hög dos, lång behandling
Abbonate	29,29	146,5	643,5	4 290,87	18 847,61
Tranlycypromine Glenmark	59,21	185	1287	10 953,65	76 201,89

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

Utifrån prisjämförelsen mellan Abbonate och Tranylcypromine Glenmark är det klart att användningen av Abbonate leder till lägre läkemedelskostnader än för användning av Tranylcypromine Glenmark vid motsvarande doseringar och behandlingslängder.

I TLV:s kostnadsjämförelse ligger behandlingskostnaden för Abbonate inom intervallet cirka 4 290–18 850 kronor per behandling, och motsvarande kostnad för Tranylcypromine Glenmark är cirka 10 950–76 200 kronor.

7.1 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Abbonate och Tranylcypromine Glenmark baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Abbonate är lägre än läkemedelskostnaden för Tranylcypromine Glenmark.

8 Regler och praxis

8.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

8.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

9 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom," 2021. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-4-7339.pdf>
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna," 2016. [Online]. Available: <https://www.lakemedelsverket.se/48d7ca/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-lakemedel-depression-angestsyndrom-tvangssyndrom.pdf>
- [3] R. Ricken, S. Ulrich, P. Schlattmann, and M. Adli, "Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression," (in eng), *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 27, no. 8, pp. 714-731, Aug 2017, doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.04.003.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.