

UPPHÄVT

TLV

TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Tranlycypromine Glenmark (tranlycypromin)

Utvärderad indikation

För behandling av svåra depressiva episoder hos vuxna patienter där adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva medel) och effektförstärkning med till exempel litium givit ett otillräckligt behandlingssvar.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Tranlycypromine Glenmark
Aktiv substans	Tranlycypromin
ATC-kod	NO6AF04
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-03-03
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Svåra depressiva episoder där patienten inte svarat på adekvat standardbehandling inkluderande effektförstärkning
Relevant jämförelsealternativ	Behandling med andra perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram eller andra generationens antipsykotiska läkemedel
Antal patienter i Sverige	Circa 300 patienter per år
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde (fullskalig försäljning)	[-----]

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tranlycypromine Glenmark	10 mg	28 st	1 980,00 kr	2 065,85 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sonny Larsson (medicinsk utredare), Emin Ekström (hälsoekonom) och Björn Collsiö (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.

Diarienummer: 2538/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Tranylcypromine Glenmark är ett läkemedel som används vid svåra depressiva episoder hos vuxna patienter som har fått otillräckligt behandlingssvar trots adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel och effektförstärkning.
- TLV har inte bedömt svårighetsgraden för tillståndet i aktuellt ärende då detta inte påverkar TLV:s bedömning huruvida läkemedlet uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen till det ansökta priset eller ej.
- Substansen tranylcypromin binder permanent till enzymet monoaminoxidas och hindrar därmed nedbrytning av signalsubstanser i kroppen vilket anses bidra till dess antidepressiva effekt.
- Tranylcypromin har en lång och väletablerad användning vid depression och omkring 300 patienter i Sverige har behandlats per år genom licensförskrivning. Användningen är förknippad med särskilda dietrestriktioner och potentiella läkemedelsinteraktioner som kan ge upphov till allvarliga bieffekter.
- Tranylcypromine Glenmark ska användas där adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva medel) och effektförstärkning med till exempel litium givit ett otillräckligt behandlingssvar. TLV bedömer att jämförelsealternativet är behandling med någon av de perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram eller andra generationens antipsykotiska läkemedel. Valet av läkemedel baseras på TLV:s tidigare utredning för Spravato (Dnr 1887/2019).
- Till stöd för effektvärderingen har företaget skickat in en översiktsartikel med uppgifter från äldre studier över tranylcypromins kliniska effekt vid behandlingsresistent depression. TLV bedömer att det finns en mycket hög osäkerhet i hur dessa resultat ska överföras till svenska kliniska förhållanden eftersom studierna ligger längre tillbaka i tiden, ofta har få deltagare och innehåller jämförelsealternativ som har liten eller ingen användning i Sverige. Det är också oklart om samma kriterier för bedömning av om en patient svarar på behandlingen har använts i de olika studierna i översiktsartikeln. Baserat på befintligt underlag bedömer TLV att det inte är möjligt att utvärdera den relativa effekten av tranylcypromin jämfört med relevant jämförelsealternativ.
- Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys baserad på läkemedelskostnaden för en behandlingsepisod med Tranylcypromine Glenmark och livskvalitetsvikter för att befinna sig i en svår depressiv episod respektive vid svar på antidepressiv behandling. Effekten i form av andel som svarar på behandling i procent härleder företaget från en placebokontrollerad studie av Himmelhoch et al (1982) [9], vilket ger 0,13 QALY. Företaget redovisar även det genomsnittliga resultatet av att jämföra Tranylcypromine Glenmark mot samtliga studier som behandlar behandlingsresistenta patienter i översiktsartikeln, vilket ger 0,10 QALY.
- Företaget anger en genomsnittlig läkemedelskostnad på 26 776 kronor per behandlingsepisod och en QALY-vinst på 0,13 jämfört mot placebo.
- I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) ligga inom spannet cirka 105 000 till 307 000 kronor baserat på företagets antagande om lägsta respektive högsta tabletkonsumtion under en behandlingsepisod.
- TLV bedömer att resultatet utifrån företagets analys inte är relevant utifrån det kliniska underlaget som ligger till grund för effektantagandet som appliceras i beräkningen. I de underliggande studierna har tranylcypromin jämförts mot substanser som har ingen

till liten användning i Sverige eller enbart förskrivs på licens. Kostnaden för Tranylcypromine Glenmark kan vara något högre då företaget i analysen använt en maxdosering om 40 mg per dag medan produktresumen anger att maxdoseringen är 60 mg per dag.

- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Tranylcypromine Glenmark inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Behandlingsresistent svår depression	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	4
2.1	Klinisk effekt	4
2.2	Kostnader.....	6
3	Resultat	7
3.1	Företagets grundscenario.....	7
4	Regler och praxis	8
4.1	Den etiska plattformen	8
4.2	Författningstext m.m.	8
5	Sammanvägning	8
6	Referenser	10
	Bilagor	11
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	11

1 Medicinskt underlag

1.1 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 självtillit, 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.

1.2 Läkemedlet

Tranlycypromine Glenmark innehåller substansen tranlycypromin. Läkemedlet godkändes i december 2021 i en decentraliserad procedur (referensland Nederländerna) [3].

1.2.1 Indikation

För behandling av svåra depressiva episoder hos vuxna patienter med egentlig depression, där adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva medel) och effektförstärkning med till exempel litium givit ett otillräckligt behandlingssvar [3].

1.2.2 Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen är inte fullständigt klarlagd. Tranlycypromin binder permanent till båda formerna av enzymet monoaminoxidas och hindrar därmed nedbrytningen av flera signalsubstanser som påverkar informationsöverföring i nervsystemet. Det leder till ökad förekomst av signalsubstanser vilket bidrar till den antidepressiva effekten.

1.2.3 Dosering

Följande dosering och behandlingstid baseras på produktresumen [3].

Behandlingen bör inledas med 10 mg tranlycypromin en gång dagligen och ska inte överstiga 60 mg per dag. Doseringen justeras efter patientens svar och sjukdomens svårighetsgrad. En vanlig underhållsdos är 10–20 mg och att behandlingsperioden fram till symptomregression är fyra till sex veckor. När symtomen upphört kan behandlingen fortsätta med reducerad dos i fyra till sex månader.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 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.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har valt att jämföra Tranylcypromine Glenmark mot ingen behandling utifrån att flera riktlinjer betonar vikten av individuellt anpassad behandling och att tranylcypromin förskrivs på licens till svenska patienter trots att flera godkända läkemedel finns tillgängliga.

TLV:s diskussion

TLV anser att jämförelsealternativet bör vara en annan terapeutisk behandling.

I TLVs hälsoekonomiska utvärdering av Spravato (dnr 1887/2019) bedömdes de perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram samt andra generationens antipsykotiska läkemedel vara relevanta jämförelsealternativ. Detta baserat på de nationella behandlingsriktlinjerna och användningsgraden i den så kallade TRIST-studien (Treatment Resistant Depression In Stockholm, Lundberg et al., 2019 [4]). TLV finner inte skäl att i aktuell ansökan frångå denna tidigare bedömning avseende vilka läkemedel som utgör relevanta jämförelsealternativ.

Läkemedlet Spravato (esketamin) har en snarlik indikation i kombination med SSRI- eller SNRI-behandling. NT-rådet rekommenderar regionerna att använda Spravato först när andra behandlingsmöjligheter är uttömda, vilket exemplifieras med att i normalfallet har patienten prövat minst fyra behandlingsalternativ för denna indikation [5]. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer prioriteras behandling med esketamin också som minst angelägen men att hälso- och sjukvården i undantagsfall kan erbjuda behandlingen [1]. TLV bedömer därför att Spravato inte utgör ett relevant jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att jämförelsealternativet till Tranylcypromine Glenmark är behandling med något av de perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram eller andra generationens antipsykotiska läkemedel. Val av läkemedel är i enlighet med TLV:s tidigare utredning av Spravato (dnr 1887/2019).

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Svårighetsgraden kan bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen görs baserat på den genomsnittliga personen som är drabbad av tillståndet och med utgångspunkten att denne står på gängse behandling enligt svensk klinisk praxis. En sammanvägd bedömning görs baserat på de hälsorelaterade aspekterna hälsorelaterad livskvalitet, varaktighet och frekvens för tillståndet, samt livslängdspåverkan.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer anger att patienter med svår egentlig depression har en kraftigt nedsatt funktionsförmåga och livskvalitet samt en ökad risk för suicid. Personer med depressionssjukdom har en förkortad livslängd, drygt 20 år kortare för kvinnor och 17 år kortare för män [6]. Patienter med en behandlingsresistent depression har också en högre mortalitet orsakad av yttre faktorer, inklusive olyckor och suicid, än andra patienter med depression [7].

TLV:s bedömning: TLV har inte bedömt svårighetsgraden för tillståndet i aktuellt ärende då detta inte påverkar TLV:s bedömning huruvida läkemedlet uppfyller kriterierna i 15 § förmanlagen till det ansökta priset eller ej.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Tranlycypromin har enligt företaget använts i över 60 år och har därmed en långvarig, väletablerad användning och välkänd säkerhetsprofil.

Företaget har som stöd för den kliniska effekten skickat in en översiktsartikel med en meta-analys av kontrollerade studier av tranlycypromins effekt på depression [8]. Slutsatserna i översiktsartikeln är att tranlycypromin 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 monoaminoxidashämmare 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 tranlycypromin (N)	Antal som inte svarar på tranlycypromin (N)	Antal som svarar på jämförelsealternativet (N)	Antal som inte svarar på jämförelsealternativet (N)	Andel som svarar på tranlycypromin	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

Tranylcypromin 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 bedömning: TLV bedömer att tranylcypromin har en effekt för vissa patienter vid behandlingsresistent depression utifrån den översiktsartikel företaget har skickat in. TLV bedömer dock att osäkerheten i hur dessa resultat på gruppnivå ska överföras till moderna och svenska kliniska förhållanden är mycket hög då studierna ligger längre tillbaka i tiden, ofta utgörs av små populationer och innehåller jämförelsealternativ som har liten eller ingen användning i Sverige. Det är också oklart om samma kriterier för bedömning av om en patient svarar på behandlingen har använts i de olika studierna i översiktsartikeln. TLV:s bedömning är således det på befintligt underlag inte går att utvärdera hur effekten av tranylcypromin förhåller sig jämfört med relevant jämförelsealternativ som utgörs av någon av de perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram eller andra generationens antipsykotiska läkemedel.

2 Hälsöekonomi

Företaget har kommit in med en hälsöekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys för att visa att kostnaden är rimlig i relation till nyttan. I analysen ingår effektdata som baseras på de studier som ingår i den översiktsartikel företaget kommit in med, livskvalitetsvikter tagna från TLV:s hälsöekonomiska värdering av Spravato (dnr 1887/2019), och läkemedelskostnaden för behandling med Tranylcypromine Glenmark.

På grund av osäkerheterna i det kliniska underlaget kan TLV inte värdera nyttan av Tranylcypromine Glenmark jämfört med relevanta jämförelsealternativ. Av denna anledning redovisar TLV inget eget grundscenario i detta avsnitt, utan enbart företagets analys.

2.1 Klinisk effekt

Företaget hävdar utifrån den inskickade översiktsartikeln att Tranylcypromine Glenmark har en placebo-justerad effekt på behandlingsresistent depression om 58,5 procent. Detta baseras på Himmelhoch et al (1982)[9] och ges av andelen som svarar på tranylcypromin (71.4%) minus andelen som svarar på placebo (12.9%). Företaget presenterar även uppnådd effekt baserat på samtliga studier som utvärderar patienter vid behandlingsresistent depression med tranylcypromin, denna sammanställning uppvisar att 54,2% svarar på behandlingen [8], vilket utgör den genomsnittliga andelen som svarat på behandling för behandlingsarmarna som erhåller tranylcypromin i samtliga ingående studier i översiktsartikeln.

TLV:s bedömning: TLV:s bedömning är att det baserat på befintligt underlag inte går att utvärdera hur effekten av tranylcypromin förhåller sig jämfört med relevant jämförelsealternativ som utgörs av någon av de perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram eller andra generationens antipsykotiska läkemedel. Se avsnitt 1.3.2 Jämförelsealternativ ovan. Därför bedömer TLV att den kliniska effekt som företaget utgår från i sina hälsöekonomiska beräkningar inte är relevant.

2.1.1 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget använder de livskvalitetsvikter som TLV tidigare accepterat för patienter som befinner sig i en svår depressiv episod (0,417) respektive svarat på antidepressiv behandling (0,764) i den hälsöekonomiska utvärderingen av Spravato (dnr 1887/2019). Företaget som marknadsför Spravato uppmätte hälsorelaterad livskvalitet i studien TRANSFORM-2 med EQ-5D-5L,

och livskvalitetsvikterna är från brittisk tariff. TLV gjorde bedömningen att företaget på ett relevant sätt inkluderat hälsorelaterad livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen i ärendet Spravato .

Tabell 2 Nyttovikter i företagets hälsoekonomiska beräkning tagna från Spravato (dnr 1887/2019)

Hälsotillstånd	Livskvalitetsvikt
Svår depressiv episod utan svar på behandling	0,417
Vid gott behandlingssvar	0,764

Beräkningen av QALY-vinsten baseras på resultatet i företagets översiktsartikel tillsammans med antagandet att behandlingsepisoden beräknas för den maximala behandlingstiden 232 dagar (232 av 365 dagar på ett år = 0,635), tillsammans med nyttovikterna presenterade i tabell 2 ovan.

Tabell 3 Beräknad QALY-vinst i företagets grundscenario – placebokontrollerad studie

Behandling	QALY-vinst
Tranlycypromine Glenmark	$0,417 \times 0,415 \times 0,635 + 0,764 \times 0,585 \times 0,635 = 0,394$
Ingen behandling	$0,417 \times 0,635 = 0,265$
Differens	0,13

När företaget inkluderar alla studier där svår depressiv episod behandlas med Tranlycypromine Glenmark, sjunker QALY-vinsten enligt beräkningen i tabell 4.

Tabell 4 Beräknad QALY-vinst i företagets grundscenario – alla studier där svår depressiv episod behandlas med Tranlycypromine Glenmark

Behandling	QALY vinst
Tranlycypromine Glenmark	$0,417 \times 0,458 \times 0,635 + 0,764 \times 0,542 \times 0,635 = 0,365$
Ingen behandling	$0,417 \times 0,635 = 0,265$
Differens	0,10

TLV:s bedömning: Företagets val av metod är en enkel beräkning av inkrementell skillnad i QALY-vinst. Metodens osäkerheter härleds främst till den relativa effekten som appliceras i beräkningen för att generera en QALY-vinst vid behandlingssvar. I övrigt anses metoden transparent och enkel att granska.

Livskvalitetsvikterna som företaget använt för tillståndet svår depressiv episod respektive tillståndet att ha svarat på behandling bedömer TLV vara rimliga, i linje med Spravato (dnr 1887/2019). Livskvalitetsvikterna benämns inte som behandlingsspecifika utan utgörs av uppmätt livskvalitet vid hälsotillstånden svår depressiv episod utan svar på behandling samt vid gott behandlingssvar i studien TRANSFORM-2 (Spravato) och antas därmed kunna appliceras i detta ärende som berör samma hälsotillstånd.

Osäkerhet föreligger dock om definitionen av utfallet, tillräckligt svar på behandling under en svår depressiv episod är överförbar mellan TRANSFORM-2 och samtliga ingående studier i företagets inskickade översiktsartikel.

2.2 Kostnader

Enligt dosrekommendationer i produktresumén ska behandling med Tranlycypromine Glenmark inledas med en tablett (motsvarande 10 mg) dagligen för att sedan ökas till 20-40 mg per dag, beroende på patientens behandlingssvar och sjukdomens svårighetsgrad. Vid otillräckligt behandlingssvar kan dosen ökas till maximalt 60 mg per dag. Behandling för att utvärdera behandlingssvar med Tranlycypromine Glenmark varar i genomsnitt fyra till sex veckor enligt produktresumén. Efter symtomregression kan behandlingen med Tranlycypromine Glenmark fortsätta med reducerad dos i fyra till sex månader.

Företaget har presenterat en läkemedelskostnad för behandling med Tranlycypromine Glenmark baserat på behandlingens längd och låg- respektive högdosering av läkemedlet. Företaget antar att ingen patient behandlas med mer än 40 mg per dag samt att initieringsdosen om 10 mg per dag pågår i sju dagar.

Företaget har ansökt om ett pris per förpackning om 2 065,85 kronor (AUP) och en förpackning innehåller 28 tabletter á 10 mg. Detta innebär att läkemedelskostnaden per tablett uppgår till 73,78 kronor.

I tabell 2 redovisas företagets beräkningar av läkemedelskostnaderna.

Tabell 5 Läkemedelskostnad för en behandling med Tranlycypromine Glenmark vid låg- respektive högdosering enligt företagets ansökan.¹

	Dos, min. (mg/dag)	Dos, max (mg/dag)	Dagar (min.)	Dagar (max)	Antal tabletter (min.)	Antal tabletter (max)	Kostnad, min. (kronor)	Kostnad, max (kronor)
Behandlings-initiering	10	10	7	7	7	7	516,46	516,46
Behandling till symtomregress	20	40	28	42	56	168	4 131,70	12 395,10
Underhålls-behandling	10	20	122	183	122	366	9 001,20	27 003,61
Totalt							13 649,37	39 915,17
Genomsnittlig kostnad läkemedelskostnad per behandlingsperiod								26,776 kr

TLV:s bedömning: Företaget har inte inkluderat kostnader för standardbehandling utan enbart för Tranlycypromine Glenmark, detta eftersom företaget menar att ingen behandling utgör jämförelsealternativ. TLV noterar, baserat på utredningen för Spravato, att totalkostnaden för standardbehandling med de perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram samt andra generationens antipsykotiska läkemedel under en behandlingsperiod uppgår till 786,31 kr baserat på kostnaden 94,90 kr för en 28 dagars genomsnittlig behandling. TLV:s bedömning är dock att det inte är relevant att inkludera dessa kostnader i analysen eftersom analysen som sådan inte går att använda då den relativa effekten inte bedöms vara rimlig.

Exkludering av maxdoseringen om 60 mg per dag innebär också att kostnaderna för Tranlycypromine Glenmark kan vara underskattade.

¹ Kostnad baserad på reellt antal tabletter per dag.

3 Resultat

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) ligga inom spannet cirka 105 000 till 307 000 kronor baserat på företagets antagande om lägsta respektive högsta dosering under en behandlingsepisod.

Företaget anger en genomsnittlig läkemedelskostnad på 26 776 kronor per behandlingsepisod och en QALY-vinst på 0,13 jämfört mot placebo, vilket resulterar i en genomsnittlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) på 207 756 kronor.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget utgår från andelen som svarar på behandlingen baserat enbart på en placebokontrollerad studie, 58,5 procent (andelen som svarar på Tranlycypromine Glenmark, (71.4%) minus andelen som svarar på placebo,(12.9%)).
- Beräkningen inkluderar inte maximal dos under behandlingsperioden fram till symtomregression.
- Jämförelsen görs mot ingen behandling och inga kostnader för jämförelsealternativet ingår därmed.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Om den uppmätta effekten baseras på den ingående placebokontrollerade studien i översiktsartikeln blir kostnaden per vunnet QALY per behandling cirka 105 000 till 307 000 kronor beroende på om lägsta respektive högsta rekommenderade dosen antas.

Tabell 6 Företagets grundscenario

	Tranlycypromine Glenmark	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad			
Min dos	13 649,37 kr	0	13 649,37 kr
Max dos	39 915,17 kr	0	39 915,17 kr
Genomsnittlig kostnad	26 776 kr	0	26 776 kr
QALYs	0,13	0	0,13
Kostnad per vunnet QALY genomsnittlig läkemedelskostnad			207 756 kronor
Kostnad per vunnet QALY min dos			104 995 kronor
Kostnad per vunnet QALY max dos			307 040 kronor

TLV:s bedömning: TLV bedömer att osäkerheten i kostnaden per QALY i företagets analys främst ligger i antaganden kring den kliniska effekten. TLV bedömer att den kliniska effekten utifrån översiktsartikeln inte kan användas för att skatta relativ effekt gentemot relevant jämförelsealternativ. Därav är TLV:s bedömning att företagets analys inte är relevant.

Osäkerheter föreligger även kring ingående studiers definition av tillräckligt behandlingssvar vilket kan påverka överförbarheten av livskvalitetsvikter för ingående hälsotillstånd.

4 Regler och praxis

4.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 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.

5 Sammanvägning

Tranylcypromine Glenmark är ett läkemedel som används vid svåra depressiva episoder hos vuxna patienter som har fått otillräckligt behandlingssvar trots optimerad standardbehandling med två antidepressiva läkemedel och effektförstärkning.

Den ingående aktiva substansen, 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. Verkningsmekanismen är inte fullständigt klarlagd, men tranylcypromin hindrar nedbrytning av flera signalsubstanser vilka därmed får en ökad förekomst vilket kan bidra till den antidepressiva effekten. Genom sin verkningsmekanism har läkemedlet välkända interaktioner med vissa livsmedel och flera läkemedel. Patienterna riskerar allvarliga biverkningar om de inte följer särskilda dietrekommendationer och undanhålls samtidig behandling med flera typer av antidepressiva läkemedel.

Tranylcypromine Glenmark är indicerat vid behandlingsresistent depression hos patienter som fått otillräcklig effekt av behandling med två antidepressiva läkemedel och effektförstärkande terapi. Företaget anser att jämförelsealternativet till Tranylcypromin Glenmark ska vara ingen behandling i enlighet med användningen efter minst två läkemedelsbehandlingar och effektförstärkning utan tillräcklig effekt. TLV bedömer dock att jämförelsealternativet är behandling med någon av de perorala antidepressiva läkemedlen bupropion, mirtazapin, venlafaxin och escitalopram eller andra generationens antipsykotiska läkemedel. Valet av läkemedel är i enlighet med TLV:s tidigare utredning av Spravato (dnr 1887/2019).

TLV har inte bedömt svårighetsgraden för tillståndet i aktuellt ärende då detta inte påverkar TLV:s bedömning om läkemedlet uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen till det ansökta priset eller ej.

TLV bedömer utifrån den översiktsartikel företaget har skickat in och förekomsten av licensförskrivning att tranylcypromin har effekt för vissa patienter vid behandlingsresistent depression. TLV bedömer dock att osäkerheten i hur företagets uppgifter ska överföras till moderna och svenska kliniska förhållanden på gruppnivå är mycket hög. De flesta studieresultaten ligger längre tillbaka i tiden, baseras på prövningar med mindre patientpopulationer och innehåller jämförelsealternativ som har liten eller ingen användning i Sverige. Det är också oklart

om samma kriterier för bedömning av om en patient svarar på behandlingen har använts i de olika studierna i översiktsartikeln. Baserat på befintligt underlag bedömer TLV att det inte är möjligt att värdera den relativa effekten jämfört med relevant jämförelsealternativ.

Företaget har genom att använda läkemedelskostnaden baserat på dosering och livskvalitetsvikter för att befinna sig i en svår depressiv episod respektive erhålla effekt av antidepressiv behandling räknat fram en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår inom spannet 105 000 till 307 000 kronor för en behandling med Tranylcypromine Glenmark utifrån den lägsta och högsta doseringen som antas under en behandlingsepisod.

TLV bedömer att de använda livskvalitetsvikterna för att befinna sig i tillståndet svår depressiv episod respektive tillståndet att ha svarat på behandling kan vara rimliga då de baseras på utredningen för Spravato (dnr 1887/2019). Livskvalitetsvikterna benämns inte som behandlingsspecifika utan utgörs av uppmätt livskvalitet vid hälsotillstånden svår depressiv episod utan svar på behandling samt vid gott behandlingssvar i studien TRANSFORM-2 (Spravato) och antas därmed kunna appliceras i detta ärende som berör samma hälsotillstånd. Osäkerhet föreligger dock om definitionen av utfallet, tillräckligt svar på behandling under en svår depressiv episod är överförbar mellan TRANSFORM-2 och samtliga ingående studier i företagets inskickade översiktsartikel.

TLV bedömer dock att resultatet utifrån företagets analys inte är relevant utifrån det kliniska underlaget som ligger till grund för effektantagandet som appliceras i beräkningen. I de underliggande studierna har tranylcypromin jämförts mot substanser som har ingen till liten användning i Sverige eller enbart förskrivs på licens. Kostnaden för Tranylcypromine Glenmark kan vara något högre då företaget i analysen använt en maxdosering om 40 mg per dag medan produktresumen anger att maxdoseringen är 60 mg per dag.

TLV bedömer att osäkerheten i hur uppgifterna till grund för den kliniska effekten som företaget kommit in med kan överföras till svenska kliniska förhållanden gör att det inte är möjligt att värdera nyttan jämfört med relevant jämförelsealternativ. Företaget har därmed inte visat att kostanden är rimliga i förhållande till den kliniska nyttan.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användningen av Tranylcypromine Glenmark inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför avslås.

6 Referenser

- [1] Socialstyrelsen (2021) Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom.
- [2] Läkemedelsverket (2016) Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna. Information från Läkemedelsverket 6:2016.
- [3] Produktresumé Tranylcypromine Glenmark, 2021.
- [4] Lundberg et al, "Treatment Resistant Depression In STockholm (TRIST): disease burden estimations, treatment trajectories and healthcare consumption from a longitudinal population-based cohort," Poster ECNP 2019, 2019.
- [5] NT-rådet (2021) Spravato (esketamin) vid behandlingsresistent depression och akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation. NT-rådets yttrande till regionerna 2021-06-30.
- [6] Socialstyrelsen (2014) Tillståndet och utvecklingen inom hälso- och sjukvård och socialtjänst. Lägesrapport 2014.
- [7] J. Reutfors, T. M. Andersson, P. Brenner, L. Brandt, A. DiBernardo, G. Li, et al., "Mortality in treatment-resistant unipolar depression: A register-based cohort study in Sweden," *J Affect Disord*, vol. 238, pp. 674-679, Oct 1 2018.
- [8] R. Ricken, S. Ulrich, P. Schlattmann, M. Adli, "Tranylcypromine in mind (Part II): review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression," *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 27, pp. 714-731, 2017.
- [9] J.M. Himmelhoch, C.Z. Fuchs, B.J. Symons, "A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression," *J Nerv Ment Dis*, vol. 170, pp. 628-634, 1982.

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.