

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Tranylcypromine Glenmark (tranylcypromin)

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

Förslag till beslut **Bifall**

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Tranylcypromine Glenmark (tranylcypromin), filmdragerad tablett, N06AF04
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med svåra depressiva episoder där adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva medel) och effektförstärkning med till exempel litium givit ett otillräckligt behandlingssvar.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----]
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	-

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Tranylcypromine Glenmark	10 mg	28 st	1 580,00 kr	1 657,85 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Cecilia Brolin och Martin Moberg (medicinska utredare), Andreas Böhlin (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (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.

Kliniska expert: Robert Bodén, professor/överläkare, Uppsala universitetssjukhus. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att svårighetsgraden för behandlingsresistent svår depression är mycket hög. Patienter med tillståndet har kraftigt nedsatt funktionsförmåga och livskvalitet samt en högre mortalitet jämfört med andra patienter med depression.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till tranylcypromin är ingen behandling. Detta mot bakgrund av att TLV, med stöd av expertutlåtande, Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer samt i enlighet med den godkända indikationen, bedömer att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ för patienter med behandlingsresistent svår depression på det steg i behandlingstrappan där tranylcypromin är aktuellt.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer med stöd av översiktsartikeln att tranylcypromin vid behandlingsresistent depression ger ett bättre behandlingssvar än placebo.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där enbart läkemedelskostnader för Tranylcypromine Glenmark inkluderas samt livskvaliteter för patienter med svår depressiv episod respektive patienter som svarar på antidepressiv behandling. Tidshorisonten i analysen är den minimala och maximala behandlingstiden baserat på produktresumén. Företaget antar att kostnader förväntas pågå mellan 157 och 232 dagar medan behandlingseffekt förväntas pågå 232 dagar.
Modellering av klinisk effekt	Det kliniska effektmåttet som modelleras i den hälsoekonomiska analysen är andelen patienter som svarar på behandling, definierat som en minst 50 procent minskning av symtom. Andelen patienter som svarar på behandling i respektive behandlingsarm är härledd från en placebokontrollerad studie.
Hälsorelaterad livskvalitet	Två hälsorelaterade livskvalitetsvikter används i modellen. Patienter med svår depressiv episod antas ha en livskvalitet på 0,417 och patienter som svarar på antidepressiv behandling antas ha en livskvalitet på 0,764. Företaget antar att behandlingseffekten håller i sig i 232 dagar för de patienter som svarar på behandling.
Viktigaste kostnaderna	Enbart läkemedelskostnaden för Tranylcypromine Glenmark inkluderas i analysen. Doseringen baseras på produktresumén. Företaget antar att kostnader förväntas pågå mellan 157 och 232 dagar.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är inte av betydelse för beslutet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV presenterar tre scenarioanalyser där andelen patienter som svarar på behandling med Tranylcypromine Glenmark varierar. I scenario ett antas att 30 procent fler patienter svarar på behandling och kostnaden per vunnet QALY skattas till cirka 402 000 kronor. I scenario två antas att 50 procent fler patienter svara på behandling och kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 241 000 kronor. I scenario tre antas att 70 procent fler patienter svara på behandling och kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 172 000 kronor.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Tranylcypromine Glenmark är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Behandlingsresistent svår depression	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism.....	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	4
6.1	Kliniska studier.....	4
7	Hälsoekonomi	6
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	6
7.2	Effektmått.....	6
7.2.1	Klinisk effekt	6
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	7
7.3	Kostnader.....	8
7.3.1	Kostnader för läkemedlet.....	8
7.3.2	Övriga kostnader	9
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	9
8.1	Företagets grundscenario.....	10
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	10
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	10
8.2	TLV:s scenarioanalyser.....	11
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser.....	11
8.2.2	Resultat i TLV:s scenarioanalyser	11
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	12
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	13
8.3	Samlad bedömning av resultaten	13
9	Regler och praxis.....	15
9.1	Den etiska plattformen	15
9.2	Författningstext m.m.	15
9.3	Praxis.....	15
10	Referenser.....	15

1 Företagets ansökan

Glenmark (företaget) har ansökt om att läkemedlet Tranylcypramine Glenmark ska ingå i läkemedelsförmånerna med generell subvention (dnr 2538/2022). TLV avslog företagets ansökan i februari 2023. Företaget överklagade TLV:s beslut till Förvaltningsrätten i Stockholm. Förvaltningsrätten beslutade i april 2023 (mål nr. 5395-23) att återförvisa ärendet till TLV för en ny prövning av frågan om subvention. Företagets ansökan om pris och subvention prövas nu på nytt.

2 Behandlingsresistent svår depression

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

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Socialstyrelsens nationella riktlinjer anger att patienter med svår depression har en kraftigt nedsatt funktionsförmåga och livskvalitet samt en ökad risk för suicid. TLV har i en tidigare hälsoekonomisk bedömning av läkemedlet Spravato (dnr 1887/2019) tillskrivit patienter med svår depressiv sjukdom en livskvalitetsvikt på 0,417. Sjukdomens inverkan på livskvalitet bedöms vara mycket hög.

Behandlingsresistent svår depression är ett kroniskt tillstånd med lång varaktighet och risk för återinsjuknande efter remission. En amerikansk registerstudie med ca 83 000 patienter med depression i åldrarna 18 och 64 år kom fram till att behandlingsresistenta episoder varade i genomsnitt drygt 1 000 dagar medan icke behandlingsresistenta episoder varade cirka 450 dagar [3]. Liknande resultat, med en tendens till ännu längre behandlingsresistenta episoder, har visats i en nyligen publicerad svensk registerstudie [4].

Personer med depressionssjukdom har en förkortad livslängd, drygt 20 år kortare för kvinnor och 17 år kortare för män [5]. Patienter med en behandlingsresistent depression har också en

högre mortalitet orsakad av yttre faktorer, inklusive olyckor och suicid, än andra patienter med depression [6].

TLV:s bedömning: Patienter med behandlingsresistent svår depression har kraftigt nedsatt funktionsförmåga och livskvalitet samt en högre mortalitet jämfört med andra patienter med depression. TLV bedömer att svårighetsgraden för tillståndet är mycket hög.

3 Läkemedlet

Tranylcypromine Glenmark innehåller substansen tranylcypromin. Läkemedlet godkändes i december 2021 i en decentraliserad procedur (referensland Nederländerna).

3.1 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.

3.2 Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen är inte fullständigt klarlagd. Tranylcypromin 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.

3.3 Dosering/administrering

Tranylcypromine Glenmark tillhandahålls som filmdragerade tabletter á 10 mg tranylcypromin. Enligt produktresumén bör behandlingen inledas med 10 mg tranylcypromin 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 symtomregression är fyra till sex veckor. När symtomen upphört kan behandlingen fortsätta med reducerad dos i fyra till sex månader.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom, 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, Läkemedelsbehandling av depression, ångest syndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna, tar upp ytterligare alternativ för behandlingsresistenta patienter såsom tilläggsbehandlingar med andra generationens antipsykotiska läkemedel eller mirtazapin, och byte till tricykliska antidepressiva läkemedel eller monoaminoxidashämmare [2].

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.

5 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:s anlidade expert anger att det är viktigt att för det första konstatera att egentlig depression är en bred och heterogen diagnos som inkluderar många olika sjukdomsbilder. Det finns ett stort antal antidepressiva läkemedel tillgängliga i Sverige (kapitel NO6A i ATC-registret). Alla dessa är möjliga att använda inom indikationen för tranylcypromin. Men att det är möjligt att använda ett läkemedelsalternativ inom samma indikation innebär inte att de nödvändigtvis är verksamma mot depressionen. I den stora amerikanska STAR*D studien såg man att bara 10-20 procent svarar på ett byte till ett 3:e behandlingsalternativ med antidepressiva [7].

Vidare anger TLV:s expert att patienter inom den godkända indikationen för tranylcypromin behandlas med många olika kombinationer av antidepressiva läkemedel med olika verkningsmekanism, tillägg med stämningsstabiliserande läkemedel såsom litium och antiepileptika, tillägg med antidopaminerga preparat, kurer med fysikaliska behandlingar såsom elektrokonvulsiv terapi (ECT) och repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS). Enligt expertens kliniska erfarenhet samt utsagor från dennes kollegor så har tranylcypromin en särställning i det att patienter som kan ha provat ett mycket stort antal antidepressiva läkemedel (tvåsiffrigt) har kunnat bli avsevärt förbättrade och ibland även nått remission med tranylcypromin; detta även bland patienter som inte svarat på elektrokonvulsiv terapi som i sig är en mycket effektiv antidepressiv behandling. Tranylcypromin är i dessa fall en så kallad "game-changer". Tranylcypromin är ofta absolut sista behandlingsalternativet och för de patienter som svarat på tranylcypromin finns det inte något annat alternativ som är lika bra.

Enligt TLV:s anlidade expert används andra generationens antipsykotiska läkemedel bara som tillägg till en redan pågående antidepressiv läkemedelsbehandling. Mirtazapin används oftast som tilläggsbehandling. Bupropion, venlafaxin och escitalopram räknas som antidepressiva preparat som är tänkta att använda som monoterapi framför allt men där det är möjligt att lägga till effektförstärkare såsom andra generationens antipsykotiska läkemedel och mirtazapin. Bupropion, venlafaxin och escitalopram ligger i praktiken före TCA och litium i behandlingstrappan, vilket betyder flera steg före tranylcypromin.

TLV tolkar expertens utlåtanden och behandlingsriktlinjerna som att patienter inom den godkända indikationen för tranylcypromin först behandlas med olika kombinationer av antidepressiva läkemedel samt tillägg med andra generationens antipsykotiska läkemedel eller mirtazapin. Om inte patienten svarar på detta kan litium, och i undantagsfall esketamin, användas som tillägg till andra antidepressiva läkemedel eller byte till tricykliska antidepressiva läkemedel eller monoaminoxidashämmare enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer.

Esketamin, marknadsfört som Spravato, rekommenderas enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom som tillägg endast i undantagsfall. Spravato i kombination med SSRI¹ eller SNRI², är indicerat till vuxna patienter med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående moderata till svåra depressiva episoden. Baserat på indikationen för Spravato, Socialstyrelsens nationella riktlinjer samt expertutlåtande bedömer TLV att Spravato inte kan utgöra ett relevant jämförelsealternativ till tranylcypromin då det inte är aktuellt för samma patientgrupp.

¹ SSRI= Selektiva serotoninåterupptagshämmare såsom exempelvis: escitalopram

² SNRI = Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare såsom exempelvis: venlafaxin

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Jämförelsealternativ kan även vara annan behandling än läkemedel, läkemedel som inte ingår i läkemedelsförmånerna och i särskilda situationer läkemedel som inte har samma indikation som det aktuella läkemedlet. När det saknas behandlingsalternativ som är kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet vara ”ingen behandling”.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till tranylcypromin är ingen behandling. Detta mot bakgrund av att TLV, med stöd av expertutlåtande, Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer samt i enlighet med den godkända indikationen, bedömer att det saknas andra kliniskt relevanta behandlingsalternativ för patienter med behandlingsresistent svår depression på det steg i behandlingstrappan där tranylcypromin är aktuellt.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

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

6.1 Kliniska studier

Företaget har som stöd för den kliniska effekten skickat in en översiktsartikel med en meta-analys av kontrollerade studier av tranylcypromins effekt på depression [8]. 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-gruppen övriga 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* nedan redovisas de sammanfattade resultaten från de studier som inkluderat behandlingsresistenta patienter. I majoriteten av de inkluderade studierna kategoriserades patienter svara på behandling vid en halvering av depressionssymtomen mätt med HAMD, Hamilton Depression Rating Scale.

Tabell 1 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-hydroxytryptofan	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

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.

Biverkningar som förekommer hos fler än en av tio patienter klassas som mycket vanligt. Mycket vanliga biverkningar som kan förväntas, speciellt vid initiering av behandling med tranylcypromin är sömnstörningar, hypotoni och ortostatiska reaktioner.

TLV:s diskussion

Enligt de ingående studierna i översiktsartikeln svarar en del patienter med behandlingsresistent depression på behandling med tranylcypromin. Det föreligger dock stor osäkerhet i hur dessa resultat på gruppnivå 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 bedömer med stöd av översiktsartikeln att tranylcypromin vid behandlingsresistent depression ger ett bättre behandlingssvar än placebo. Vidare bedömer TLV att det föreligger hög osäkerhet avseende resultaten från de kliniska studierna samt om resultaten är representativa för en den svenska patientpopulationen. Detta då studierna utförts längre tillbaka i tiden, ofta utgörs av små patientpopulationer och innehåller jämförelsealternativ som har liten eller ingen användning i Sverige.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys som baseras på en kostnadsnyttoanalys hos vuxna patienter med svåra depressiva episoder (där adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel givit ett otillräckligt behandlingssvar). I företagets analys inkluderas enbart läkemedelskostnader för Tranylcypromine Glenmark samt en livskvalitetsvinst för patienter med svår depressiv episod respektive patienter som svarar på antidepressiv behandling. Tidshorisonten i analysen är den minimala och maximala behandlingstiden baserat på produktresumén. Företaget antar att kostnader förväntas pågå mellan 157 och 232 dagar medan behandlingseffekt förväntas pågå 232 dagar.

TLV:s diskussion

Företagets val av analysmetod är en enkel beräkning av läkemedelskostnader i relation till den inkrementella skillnaden i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Analysen tar inte hänsyn till vårdkostnader eller biverkningar vilket medför osäkerheter. Metodens osäkerheter härleds främst till att analysen endast inkluderar hälsorelaterad livskvalitet och läkemedelskostnader. Vidare är uppskattningen av de ingående parametrarna gjorda på ett förenklat sätt utan förändringar över tid.

Det finns vidare osäkerheter kring ifall patienter kommer att uppleva förbättringen i hälsorelaterade livskvalitet under hela behandlingsperioden då symptomregression inte nödvändigtvis sker den första behandlingsdagen. TLV inkluderar därför en konservativ känslighetsanalys i vilken Tranylcypromine Glenmark endast har effekt under perioden patienter får underhållsdosering. I TLV:s scenarioanalyser pågår underhållsdoseringen i 183 dagar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys kan användas som grund för den hälsoekonomiska bedömningen och som utgångspunkt för TLV:s scenarioanalyser.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Det primära kliniska effektmåttet som används i modellen är andelen patienter som svarar på behandling och därmed förväntas undvika en svår depressiv episod. Patienter som inte svarar på behandling förväntas omedelbart avbryta behandling.

Företaget hänvisar till en studie av Himmelhoch m.fl. [9] i översiktsartikeln och hävdar att Tranylcypromine Glenmark har en relativ behandlingseffekt som är 58,5 procent bättre i jämförelse med placebo avseende att minska risken för behandlingsresistent depression. Antagandet baseras på andelen som svarar på tranylcypromin (71,4%) minus andelen som svarar på placebobehandling (12,9 %) baserat på studien av Himmelhoch m.fl. [1], se stycke 6.1. Kliniska studier.

Företaget presenterar även en effekt baserat på samtliga studier som utvärderar patienter vid behandlingsresistent depression med tranylcypromin i jämförelse med placebo. Denna sammanställning visar att 54,2 procent svarar på behandlingen, vilket utgör den genomsnittliga andelen som svarat på behandling för behandlingsarmarna som erhåller tranylcypromin i samtliga ingående studier i översiktsartikeln [8], se avsnitt 6.1. Kliniska studier.

TLV:s diskussion

TLV:s anlitate expert anger att det är svårt att ange hur stor andel av de patienter inom den godkända indikationen som förskrivs tranylcypromin som svarar på behandling. Dock anger

experten att, med förbehållet att det kan förekomma selektionsbias, så är det i alla fall majoriteten av dessa ytterst svårbehandlade patienter som svarar på behandling. Vidare refererar TLV:s expert till studier som har studerat hur stor andel patienter med behandlingsresistent depression som har svarat på behandling med tranylcypromin såsom en meta-analys som jämför tranylcypromin mot TCA där den förstnämnda bedöms vara mer effektiv och där andelen som svarar i medeltal anges till 60% på tranylcypromin och 49% för TCA [10]. Det finns därtill bland annat en jämförande dubbelblind studie där tranylcypromin gavs till sjukhusvårdade patienter med svårbehandlad depression, som jämförelsepreparat där 72% svarade på tranylcypromin och med hög tolerabilitet [11]. I en dose-finding studie för samma reversibla MAO-I så användes en relativt låg dos tranylcypromin som jämförelse och där svarade 60% (dvs halvering av depressionssymtomen mätt med Hamilton Depression Rating Scale) [12].

TLV anser att det finns begränsat underlag för att precisera den relativa andelen patienter som svarar på behandling med Tranylcypromine Glenmark i jämförelse med ingen behandling. TLV antar med stöd av expertutlåtandet och resultat från ingående studier i översiktsartikeln att hälften av patienterna svarar på behandling med tranylcypromin jämfört med ingen behandling. I och med att TLV anser att andelen patienter som svarar på behandling är osäker varierar TLV andelen i tre scenarioanalyser. Scenarioanalyserna utgår från att 30 procent, 50 procent respektive 70 procent fler svarar på behandling när de behandlas med tranylcypromin.

TLV:s bedömning: Med bakgrund av att TLV bedömer att resultaten från de kliniska studierna är osäkra bedömer TLV att det är rimligt att presentera tre scenarioanalyser där effekten av tranylcypromin (andelen som svarar på behandling) varierar.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget applicerar 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 hälsoekonomiska utvärderingen av Spravato (dnr 1887/2019). Företaget som marknadsför Spravato uppmätte hälsorelaterad livskvalitet i studien TRANSFORM-2 med EQ-5D-5L. I ärendet Spravato bedömde TLV att företagets livskvalitetsvikter var relevanta.

Tabell 2 Livskvalitetsvikter i företagets hälsoekonomiska analys från TLV:s utvärdering av Spravato (dnr 1887/2019).

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

Beräkningen av QALY-vinsten baseras på andelen som svarar på behandlingen (se stycke 7.2.1), den maximala behandlingens längden i produktresumén som uppgår till 232 dagar (63,5 procent av ett år) och nyttovikterna presenterade i tabell 2 ovan.

När företaget baserar resultaten på Himmelhoch m.fl. [9] beräknas QALY-vinsten vid behandling med Tranylcypromine Glenmark i jämförelse med ingen behandling till cirka 0,13, se Tabell 3.

Tabell 3 Beräknad QALY-vinst i företagets grundscenario – baserad på Himmelhoch m.fl [9]

Behandling	QALY-vinst
Tranylcypromine 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

*De faktorer som multipliceras är: livskvalitetsvikt x svarsfrekvens x tid. Först multipliceras faktorerna för non-responders respektive responders, dessa två produkter adderas sedan i behandlingsarmen. De patienter som inte behandlas har inga responders i ekvationen, placeboeffekten är därmed borträknad i det ingående värdet för andel responders ($0,714 - 0,129 = 0,585$).

När företaget inkluderar alla studier där svår depressiv episod behandlas med Tranylcypromine Glenmark, sjunker QALY-vinsten till 0,10 enligt beräkningen i tabell 4.

Tabell 4 Beräknad QALY-vinst i företagets grundscenari – genomsnitt av alla hänvisade studier

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 diskussion

Livskvalitetsvikterna som företaget använt för tillståndet svår depressiv episod respektive tillståndet för gott behandlingssvar är desamma som TLV accepterat i ärendet 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 av Ricken m.fl. [8]. Det är osäkert om patientgruppen som är aktuell för behandling med Spravato är identisk med den som är aktuell för behandling med Tranlycypromine Glenmark. I svensk klinisk praxis skulle Spravato ges tidigare än Tranlycypromine Glenmark, utgångspunkten i hälsorelaterad livskvalitet kan därmed inte antas vara identisk. TLV konstaterar dock att det inte finns ytterligare studier där livskvaliteten uppmätts och att utsikterna för att det kommer nya studier på substansen tranlycypromin är små. TLV anser därför att de uppskattade hälsorelaterade livskvalitetsvikter kan användas men att analyser ska kompletteras med känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det finns en viss osäkerhet förknippad med de uppskattade livskvalitetsvikterna. TLV utgår från de livskvalitetsvikter som accepterats i tidigare ärende Spravato dnr. 1887/2019 men varierar livskvalitetsvikten i en känslighetsanalys.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

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 läkemedelskostnaden för behandling med Tranlycypromine Glenmark baserat på behandlingens längd och låg- respektive hög dosering av läkemedlet. Företaget antar att ingen patient behandlas med mer än 40 mg per dag samt att initieringsdoseringen om 10 mg per dag pågår i sju dagar.

Ansökt pris för en förpackning om 28 tabletter i styrkan 10 mg är 1 657,85 kronor (AUP). Detta innebär att läkemedelskostnaden per tablett uppgår till 59,21 kronor i företagets genomsnittliga dosering. Företagets analys utgår från en genomsnittlig behandlingsskostnad men inkluderar även både minimal och maximal dosering enligt produktresumén. I *Tabell 5* redovisas företagets beräkningar av läkemedelskostnaderna.

Tabell 5 Företagets beräkning av läkemedelskostnaden för Tranylcypromine Glenmark, AUP (SEK).

	Dos, min. (mg/dag)	Dos, max (mg/dag)	Dagar (min.)	Dagar (max)	Antal tabletter (min.)	Antal tabletter (max)	Kostnad, min per behandlingsperiod.	Kostnad, max per behandlingsperiod
Behandlings-initiering	10	10	7	7	7	7	414 kr	414 kr
Behandling till symtomregress	20	40	28	42	56	168	3 316 kr	9 947 kr
Underhålls-behandling	10	20	122	183	122	366	7 223 kr	21 670 kr
Totalt							10 954 kr	32 032 kr
Genomsnittlig kostnad läkemedelskostnad per behandlingsperiod								21 493 kr

7.3.2 Övriga kostnader

Företaget har inte inkluderat övriga vårdkostnader, resursutnyttjande eller indirekta kostnader.

Företaget har inte uppskattat kostnader för biverkningar.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar att företaget inte har inkluderat kostnader för biverkningar och sjukhusvård i sin analys. Vidare konstaterar TLV att det är svårt att utifrån befintligt underlag uppskatta kostnader för biverkningar för Tranylcypromin Glenmark.

TLV anser att kostnader för biverkningar sannolikt är högre för patienter som behandlas med Tranylcypromine Glenmark än för jämförelsealternativet ingen behandling. Däremot anser TLV att vårdkostnader sannolikt är lägre vid behandling med Tranylcypromine Glenmark än jämförelsealternativet ingen behandling eftersom en större andel patienter genom behandlingssvar undviker att behöva söka depressionsrelaterad vård. Detta stöds även av tidigare utredning av Spravato dnr. 1887/2019 där det framgår att kostnadsskillnaden för en patient som genomgår en svår depressiv episod jämfört med en patient som svarar på behandling uppgår till cirka 3 022 kronor per 28 dagar.

TLV:s bedömning: TLV anser att det medför en osäkerhet i skattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår att exkludera kostnader till följd av biverkningar och sjukhusvård. TLV konstaterar att det är till företagets nackdel att exkludera dessa kostnader. Därmed bedömer TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i företagets analys kan vara något överskattad.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Den utvärderade patientpopulationen är i enlighet med den godkända indikationen för Tranylcypromine Glenmark, vuxna patienter med svåra depressiva episoder med egentlig depression, där adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva medel) och effektförstärkning med till exempel litium givit ett otillräckligt behandlingssvar.

Företaget uppskattar en genomsnittlig läkemedelskostnad på 21 493 kronor per behandlingsperiod och en QALY-vinst på 0,13 jämfört mot ingen behandling, vilket resulterar i en kostnad

per vunnet QALY på 165 331 kronor. I företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet QALY ligga inom spannet cirka 84 000 kronor till 246 000 kronor baserat på företagets antagande om lägsta respektive högsta dosering under en behandlingsepisod.

I TLV:s tre scenarioanalyser jämförs Tranlycypromine Glenmark mot ingen behandling för patienter inom indikationen likt i företagets analys. Kostnaden per vunnet QALY i respektive scenario uppgår till cirka 402 000 kronor, 241 000 kronor respektive 172 000 kronor beroende på antagandet avseende andelen patienter som uppnår behandlingssvar med Tranlycypromine Glenmark.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 8.1.2.

TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 8.2.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorizonten i företagets grundscenario varierar mellan 157 dagar och 232 dagar för kostnader medan effekten antas vara ihållande i 232 dagar.
- Företaget utgår från att 58,5 procent av patienterna svarar på behandling med Tranlycypromine Glenmark baserat på studien av Himmelhoch m.fl.
- Läkemedelskostnaden är beräknad utifrån ett genomsnitt av doseringen enligt produktresumén.
- Beräkningen av läkemedelskostnaden inkluderar inte maximal dos (60 mg) under behandlingsperioden fram till symptomregression.
- Jämförelsen görs mot ingen behandling och inga kostnader för jämförelsealternativet ingår därmed.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario jämförs Tranlycypromine Glenmark med ingen behandling. Företaget presenterar två scenarioanalyser men framhåller framför allt ett grundscenario med andelen patienter som svarar på behandling och därmed effekt baserad på Himmelhosh et al. (1982). I företagets grundscenario uppgår den inkrementella kostnaden till mellan cirka 11 000 kronor och 32 000 kronor beroende på dosering. Företaget antar att patienter vinner 0,13 kvalitetsjusterade levnadsår i sitt grundscenario. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY per behandling till mellan cirka 84 000 kronor till 246 000 kronor, se *Tabell 6*.

Tabell 6 Resultat i företagets grundscenario

	Tranlycypromine Glenmark	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad			
Min dos	10 954 kr	0 kr	10 954 kr
Max dos	32 032 kr	0 kr	32 032 kr
Genomsnittlig kostnad	21 493 kr	0 kr	21 493 kr
QALYs	0,394	0,265	0,13
Kostnad per vunnet QALY min dos			84 261 kr
Kostnad per vunnet QALY max dos			246 400 kr
Kostnad per vunnet QALY (genomsnitt)			165 331 kr

8.2 TLV:s scenarioanalyser

Eftersom storleken på den relativa effekten av Tranlycypromine Glenmark i jämförelse mot ingen behandling bedöms vara mycket osäker, presenterar TLV inget eget grundscenario utan utgår i stället från tre scenarioanalyser. TLV anser att kostnaden per vunnet QALY sannolikt ligger inom spannet för de tre analyserna.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser

Utgångspunkten i TLV:s scenarioanalyser är följande:

- I de tre scenarioanalyserna varierar doseringen under symptomregression mellan 20 mg (min dos) och 60 mg (högsta dos) medan underhållsbehandling varierar mellan 10 mg (min dos) och 20 mg (högsta dos).
- Behandlingseffekten av Tranlycypromine Glenmark inkluderas under lika många dagar som läkemedelskostnaden för Tranlycypromine Glenmark (232 dagar).
- I de tre scenarioanalyserna varierar andelen fler patienter som svarar på behandling med Tranlycypromine Glenmark till 30 procent, 50 procent respektive 70 procent.

8.2.2 Resultat i TLV:s scenarioanalyser

I TLV:s scenarioanalyser varierar den inkrementella kostnaden mellan cirka 16 000 kronor och 37 000 kronor. Antalet vunna QALYs varierar mellan cirka 0,066 och 0,15. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan 105 000 kronor och 559 000 kronor. Se nedan *Tabell 7*, *Tabell 8* och *Tabell 9* för resultaten i respektive scenarioanalys.

Tabell 7 TLV:s scenarioanalys (30 procent fler svarar på behandling med Tranlycypromine Glenmark).

	Tranlycypromine Glenmark	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad			
Min dos	16 223 kr	0 kr	16 223 kr
Max dos	37 006 kr	0 kr	37 006 kr
<i>Genomsnittlig kostnad</i>	26 614 kr	0 kr	26 614 kr
QALYs	0,331	0,265	0,066
Kostnad per vunnet QALY min dos			244 991 kr
Kostnad per vunnet QALY max dos			558 830 kr
Kostnad per vunnet QALY (genomsnitt)			401 911 kr

Tabell 8 TLV:s scenarioanalys (50 procent fler svarar på behandling med Tranlycypromine Glenmark).

	Tranlycypromine Glenmark	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad			
Min dos	16 223 kr	0 kr	16 223 kr
Max dos	37 006 kr	0 kr	37 006 kr
<i>Genomsnittlig kostnad</i>	26 614 kr	0 kr	26 614 kr
QALYs	0,38	0,265	0,11
Kostnad per vunnet QALY min dos			147 041 kr
Kostnad per vunnet QALY max dos			335 404 kr
Kostnad per vunnet QALY (genomsnitt)			241 222 kr

Tabell 9 TLV:s scenarioanalys (70 procent fler svarar på behandling med Tranlycypromine Glenmark).

	Tranlycypro- mine Glenmark	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad			
Min dos	16 223 kr	0 kr	16 223 kr
Max dos	37 006 kr	0 kr	37 006 kr
Genomsnittlig kostnad	26 614 kr	0 kr	26 614 kr
QALYs	0,42	0,265	0,15
Kostnad per vunnet QALY min dos			105 043 kr
Kostnad per vunnet QALY max dos			239 606 kr
Kostnad per vunnet QALY (genomsnitt)			172 325 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV inkluderar två känslighetsanalyser. Den första känslighetsanalysen varierar livskvaliteten för patienter som svarar på behandling nedåt med 20 procent (från 0,764 till 0,61). Analysens utgångspunkt är att 50 procent fler av patienterna som behandlas med Tranlycypromine Glenmark svarar på behandling än de som inte behandlas. I TLV:s känslighetsanalys uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 190 000 kronor och 430 000 kronor beroende på vilken dosering som antas, se *Tabell 10*.

Tabell 10 TLV:s känslighetsanalys livskvalitetsvikt

	Tranlycypro- mine Glenmark	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad			
Min dos	16 223 kr	0 kr	16 223 kr
Max dos	37 006 kr	0 kr	37 006 kr
Genomsnittlig kostnad	26 614 kr	0 kr	26 614 kr
QALYs	0,351	0,265	0,086
Kostnad per vunnet QALY min dos			187 644 kr
Kostnad per vunnet QALY max dos			428 019 kr
Kostnad per vunnet QALY (genomsnitt)			307 831 kr

I den andra känslighetsanalysen antas att patienter endast har effekt av Tranlycypromine Glenmark under tiden för underhållsdosering. Analysens utgångspunkt är att 50 procent fler av patienterna som behandlas med Tranlycypromine Glenmark svarar på behandling än de som inte behandlas. I TLV:s känslighetsanalys uppgår kostnaden per vunnet QALY till mellan cirka 186 000 kronor och 425 000 kronor beroende på vilken dosering som antas, se *Tabell 11*.

Tabell 11 TLV känslighetsanalys effektduration

	Tranlycypro- mine Glenmark	Ingen behandling	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad			
Min dos	16 223 kr	0 kr	16 223 kr
Max dos	37 006 kr	0 kr	37 006 kr
Genomsnittlig kostnad	26 614 kr	0 kr	26 614 kr
QALYs	0,32	0,265	0,0522
Kostnad per vunnet QALY min dos			186 501 kr
Kostnad per vunnet QALY max dos			425 412 kr
Kostnad per vunnet QALY (genomsnitt)			305 956 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV anser att det råder stor osäkerhet i precisionen i skattad kostnad per vunnet QALY, detta beror på osäkerheter i dosering och andelen patienter som antas svara på behandling med Tranylcypromine Glenmark. TLV anser dock att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår med hög säkerhet ligger inom spannet för TLV:s scenarioanalyser.

Tabell 12 Osäkerheter i TLV:s scenarioanalyser.

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Mycket hög</i>	Företagets analys är en mycket förenklad skattning av den förväntade användningen i klinisk praxis. Vårdkostnader och mortalitet exkluderas i analysen men vilket gör att kostnaden per vunnet QALY sannolikt överskattas.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Andelen patienter som svarar på behandling med Tranylcypromine Glenmark	<i>Hög</i>	TLV utgår från tre möjliga scenarier; att 30 procent, 50 procent respektive 70 procent fler patienter svarar på behandling med Tranylcypromine Glenmark. TLV konstaterar att den verkliga andelen med stor sannolikhet ligger inom spannet men att osäkerheten inom spannet är stor. Samtliga scenarier genererar en kostnad per vunnet QALY som understiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.
ii) Genomsnittlig dosering	<i>Hög</i>	TLV presenterar tre möjliga doseringar för varje scenarioanalys. I de tre scenarioanalyserna varierar doseringen under symptomregression mellan 20 mg (min dos) och 40 mg (högsta dos) medan underhållsbehandling varierar mellan 10 mg (min dos) och 20 mg (högsta dos). Samtliga doseringar genererar en kostnad per vunnet QALY som understiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Hög</i>	Osäkerheten i precisionen i TLV:s skattning kostnad per vunnet QALY bedöms vara hög.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s scenarioanalyser jämförs Tranylcypromine Glenmark mot ingen behandling för vuxna patienter med svåra depressiva episoder med egentlig depression, där adekvat standardbehandling med två antidepressiva läkemedel (inklusive tricykliska antidepressiva medel) och effektförstärkning med till exempel litium givit ett otillräckligt behandlingssvar. Kostnaden per vunnet QALY skattas till mellan 105 000 kronor och 559 000 kronor beroende på vilket antagande som görs avseende den relativa andelen patienter som svarar på behandling med Tranylcypromine Glenmark jämfört med ingen behandling.

TLV anser att den hälsoekonomiska analysen utgör en mycket förenklad skattning av den förväntade användningen i klinisk praxis, vilket medför stora osäkerheter av skattningen av kostnaden per vunnet QALY. TLV har identifierat tre primära osäkerheter i analysen; storleken på den relativa andelen patienter som svarar på behandling med Tranylcypromine Glenmark jämfört med ingen behandling, dosering i klinisk praxis samt vilka vårdkostnader och kostnader för biverkningar som är förknippade med behandling med Tranylcypromine Glenmark respektive ingen behandling. TLV har hanterat de första två osäkerheterna genom att i scenarioanalyser variera andelen patienter som svarar på behandling med Tranylcypromine Glenmark och doseringen. Samtliga scenarioanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY understiger den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad.

Kostnader för vårdbesök och biverkningar exkluderas i analysen. TLV anser att detta medför att kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenarioanalyser troligtvis är överskattad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Tranlycypromine Glenmark är rimliga.

9 Regler och praxis

9.1 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.

9.2 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.

9.3 Praxis

Midodrin Evolan (dnr 2827/2018)

TLV biföll i maj 2018 företags ansökan om att Midodrin Evolan skulle ingå i läkemedelsförmånerna. TLV bedömde att det finns ett medicinskt behov av Midodrin Evolan, drygt 500 patienter har årligen hämtat ut läkemedelssubstansen på licens och för dessa patienter saknas behandlingsalternativ inom förmånerna. TLV bedömde att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ. TLV bedömde att företags hälsoekonomiska underlag var förknippat med hög osäkerhet på grund av begränsade effektdata och osäkra kostnader, men att underlaget trots detta visar en nytta med behandlingen. Vidare ledde flera konservativa antaganden till att kostnaden per vunnet QALY snarare är överskattad än underskattad. Trots osäkerheterna bedömde TLV att kostnaden inte överstiger den kostnad som TLV finner rimlig för behandling av sjukdomar med motsvarande svårighetsgrad.

10 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] N. Kubitz, M. Mehra, R. C. Potluri, N. Garg, and N. Cossrow, "Characterization of treatment resistant depression episodes in a cohort of patients from a US commercial claims database," (in eng), *PLoS One*, vol. 8, no. 10, p. e76882, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0076882.
- [4] J. Lundberg *et al.*, "Association of Treatment-Resistant Depression With Patient Outcomes and Health Care Resource Utilization in a Population-Wide Study," (in eng), *JAMA Psychiatry*, vol. 80, no. 2, pp. 167-175, Feb 1 2023, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3860.

- [5] Socialstyrelsen, "Tillståndet och utvecklingen inom hälso- och sjukvård och socialtjänst. Lägesrapport 2014.," 2014.
- [6] J. Reutfors *et al.*, "Mortality in treatment-resistant unipolar depression: A register-based cohort study in Sweden," (in eng), *J Affect Disord*, vol. 238, pp. 674-679, Oct 1 2018, doi: 10.1016/j.jad.2018.06.030.
- [7] A. J. Rush *et al.*, "STAR*D: revising conventional wisdom," (in eng), *CNS Drugs*, vol. 23, no. 8, pp. 627-47, Aug 2009, doi: 10.2165/00023210-200923080-00001.
- [8] R. Ricken, S. Ulrich, P. Schlattmann, and M. Adli, "Tranlycypromine 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.
- [9] J. M. Himmelhoch, C. Z. Fuchs, and B. J. Symons, "A double-blind study of tranlycypromine treatment of major anergic depression," *J Nerv Ment Dis*, vol. 170, no. 10, pp. 628-34, Oct 1982, doi: 10.1097/00005053-198210000-00007.
- [10] S. Ulrich, R. Ricken, P. Buspavanich, P. Schlattmann, and M. Adli, "Efficacy and Adverse Effects of Tranlycypromine and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Depression: A Systematic Review and Comprehensive Meta-analysis," *J Clin Psychopharmacol*, vol. 40, no. 1, pp. 63-74, Jan/Feb 2020, doi: 10.1097/JCP.0000000000001153.
- [11] H. P. Volz, F. Faltus, I. Magyar, and H. J. Moller, "Brofaromine in treatment-resistant depressed patients--a comparative trial versus tranlycypromine," *J Affect Disord*, vol. 30, no. 3, pp. 209-17, Mar 1994, doi: 10.1016/0165-0327(94)90081-7.
- [12] W. Schiwy, W. R. Heath, and A. Delini-Stula, "Therapeutic and side-effect profile of a selective and reversible MAO-A inhibitor, brofaromine. Results of dose-finding trials in depressed patients," *J Neural Transm Suppl*, vol. 28, pp. 33-44, 1989. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2677240>.