

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2025013427 (LMST)
Sagsnr. 2025020338 (MTN)
Den 11. marts 2025

Medicintilskudsnævnets indstilling – Abbonate

Abboxia AB har den 22. januar 2025 ansøgt om generelt tilskud til Abbonate, filmovertrukne tabletter i styrken 20 mg.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 24. februar 2025.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Abbonate,
filmovertrukne tabletter med indhold af tranylcypromin i styrken 20 mg
(herefter Abbonate)

ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Markedsføring og udlevering¹

Abbonate fik markedsføringstilladelse den 26. september 2024 og er placeret i udleveringsgruppe NBS (psykiatri).

Godkendt indikation¹

Abbonate er godkendt til behandling af alvorlige, depressive episoder hos voksne med behandlingsresistent svær depression, hvor passende behandling med to standard-antidepressiva (herunder tricykliske antidepressiva) og augmentation med f.eks. lithium gav et utilstrækkeligt behandlingsrespons.

Anbefalet dosis og anvendelse¹

Den anbefalede startdosis er 10 mg én gang dagligt om morgenen, som justeres individuelt baseret på patientens respons og sygdommens sværhedsgrad. Dosis kan øges med 10 mg efter 1-3 uger, op til 60 mg dagligt, afhængig af effekt og bivirkninger, med hyppig blodtryksmåling i stående og liggende stilling. Den effektive dosis er normalt 20-40 mg dagligt. Behandlingen bør fortsætte i 4-6 måneder for at forhindre tilbagefald. En vedligeholdelsesdosis på 20-40 mg dagligt er i mange tilfælde tilstrækkeligt, men hvis depressionen vender tilbage efter dosisreduktion, kan det blive nødvendigt med en vedligeholdelsesdosis på 50-60 mg dagligt.

Bivirkninger og interaktioner med fødevarer og lægemidler^{1,a}

Bivirkninger ved tranylcypromin er generelt de samme som for andre monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og omfatter ofte svimmelhed, sedation, søvnforstyrrelser og ortostatisk hypotension, især i begyndelsen af behandlingen. På grund af virkningsmekanismen med irreversibel hæmning af MAO-A og -B og den deraf følgende øgede tilgængelighed af neurotransmittere i CNS er der en lang række lægemidler samt tyraminholdige madvarer, som det er kontraindiceret at indtage samtidig med tranylcypromin. En særlig risiko ved indtagelse af tranylcypromin, alene eller i kombination med andre lægemidler, er serotonin syndrom som kan medføre fatal hypertension. Disponerede patienter kan udvikle psykose på behandling med tranylcypromin^a. Abrupt seponering kan føre til abstinenser med udvikling af delir.

Patienter i behandling med tranylcypromin bør modtage diætvejledning af en diætist, da fødevarer med højt indhold af tyramin selv i små mængder kan forårsage blodtryksændringer, og 25 mg tyramin pr. måltid kan medføre farlig blodtryksstigning.

Tranylcypromin bør ikke kombineres med SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva, andre MAO-hæmmere, serotoninagonister (triptaner), buspiron, sympatomimetika og andre serotonerge lægemidler på grund af risiko for alvorlige bivirkninger som serotonin syndrom, hypertension og CNS-påvirkning. Tranylcypromin kan desuden forstærke virkningen af antihypertensiva, insulin, orale antidiabetika og lægemidler med CNS-dæmpende effekt, mens bupropion kan øge risikoen for anfald og agitation.

Depression

Depression er en psykisk sygdom, der viser sig ved, at man er vedvarende nedtrykt, har nedsat lyst og interesse, nedsat energi og er mere træt end normalt (kaldes også for nedsat stemningsleje) og symptomerne skal have stået på i mindst to uger. Depression inddeles i tre sværhedsgrader: let, moderat og svær depression. Sværhedsgraden defineres ud fra både antallet og intensiteten af symptomerne. Behandlingen fokuserer på at behandle selve depressionen og samtidig forebygge mulige fremtidige depressioner. Det er afgørende at fastlægge sværhedsgraden af depressionen, da valget af behandlingen afhænger af denne.^{2,3}

Omkring 15-25% af alle kvinder og 7-12% af alle mænd får en behandlingskrævende depression i løbet af livet. Lettere og moderate depressioner er 2-3 gange så hyppige som svære depressioner. Blandt personer med svær depression har 75-85% recidiverende episoder og blandt personer med lettere eller moderat depression har 50-60% recidiverende episoder.³

Anbefalet behandling

Sundhedsstyrelsen (SST)

Af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) artikel *Farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne i almen praksis*⁴ fra 2019, fremgår det at cirka 90 % af alle patienter med unipolar depression behandles i almen praksis, hvor samtaleterapi er førstevalg ved let til moderat depression. Ved manglende effekt eller ved moderat depression kan lægen iværksætte farmakologisk behandling. Den farmakologiske behandling består af selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI) som førstevalg grundet deres effekt og tolerabilitet. Ved utilstrækkelig effekt eller bivirkninger kan andre antidepressiva anvendes såsom; serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI), noradrenalin-genoptagshæmmere (NaRI), noradrenalin og specifikke serotonin-antidepressiva (NaSSA), melatoninagonister og andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin systemet. Behandling med øvrige antidepressiva er oftest en specialisopgave og bør varetages af speciallæge i psykiatri, men kan følges op i almen praksis, når tilstanden er stabil.

Sundhedsstyrelsens *Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser*⁵ er opdateret i september 2024 og heraf fremgår, at behandling med såvel tricykliske antidepressiva (TCA), monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) og lithium er en opgave for en læge ansat i psykiatrien eller en læge med særlige kompetencer. Anden læge kan overtage den fortsatte behandling.

Rådet for anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS)

Ifølge RADS' *Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression*⁶ fra 2015 fremgår det at behandlingsstrategien afhænger af depressionens sværhedsgrad, som er opdelt i let, moderat og svær depression. Den farmakologiske behandling af depression bør ifølge vejledningen tilbydes til patienter med moderat og svær depression. Af tabel 1 ses anbefalingerne for medicinsk behandling af moderat til svær depression opdelt i 1., 2. og 3. valg.

Tabel 1. Oversigt over anbefalede lægemidler til behandling af moderat til svær depression til patienter med unipolar depression eller dystymi som ikke tidligere har været behandlet med antidepressiva.

1.valg	<u>SSRI</u> : Sertralin
2. valg	<u>TCA</u> : Nortriptylin <u>SSRI</u> : Citalopram, Escitalopram <u>Andre</u> : Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin
3. valg	<u>TCA</u> : Amitriptylin*, Clomipramin*, Dosulepin*, Doxepin*, Imipramin, Maprotilin <u>SSRI</u> : Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin <u>Andre</u> : Agomelatin, Bupropion, Mianserin, Vortioxetin <u>MAO-hæmmere</u> : Isocarboxazid*

*Specialistopgave

Ifølge vejledningen anbefales sertralin som førstevalg grundet klinisk relevant lavere bivirkningsprofil og en reduceret interaktionsrisiko. Hvis sertralin ikke har vist tilstrækkelig effekt, anbefales det at skifte til et andet antidepressivum med en anden virkningsprofil. Ved fortsat utilstrækkelig effekt, anbefales augmentation med lithium eller antipsykotika som quetiapin eller aripiprazol, som er en specialistopgave. Det fremgår, at lithium anbefales som førstevalg ved behandlingsresistens over for to eller flere antidepressiva for at forebygge udvikling af bipolar lidelse. Det fremgår yderligere, at indikationen for lithium øges ved familiær disposition for bipolar lidelse og hyppige tidligere depressioner. Valget mellem lithium, antipsykotika og andre præparater afhænger af faktorer som tidligere behandling, søvnproblemer, risikofaktorer for metabolisk syndrom og familiær disposition for bipolar lidelse. Hvis effekten fortsat udebliver efter augmentation med lithium, kan behandling med isocarboxazid (MAO-hæmmer) overvejes. Det fremgår dog af vejledningen, at behandling med både tricykliske antidepressiva (TCA) og MAO-hæmmere er en specialistopgave. Isocarboxazid anbefales ikke som rutinemæssig behandling på grund af risikoen for alvorlige interaktioner, herunder serotonergt syndrom ved skift fra andre antidepressiva. Derfor bør behandling udelukkende varetages af speciallæger i psykiatri med kendskab til stoffet. Trods disse forbehold kan isocarboxazid have en rolle i behandlingen af behandlingsresistent depression, særligt når augmentation med lithium ikke har vist tilstrækkelig effekt.

Effekt af tranlycypromin

Abbonate indeholder tranlycypromin, som tilhører gruppen af non-selektive og irreversible non-hydrazin-monoamin-oxidase (MAO)-hæmmere. Abbonate er godkendt på baggrund af eksisterende evidens, der er ikke lavet nye studier^a. Der er ingen kliniske studier, som sammenligner tranlycypromin med MAO-hæmmere isocarboxazid^b eller studier, som undersøger behandlingen af behandlingsresistent depression med tranlycypromin efter der er forsøgt augmentation med lithium. Augmentation med eksempelvis lithium som del af indikationen blev alligevel accepteret, da den følger internationale behandlingsalgoritmer.^a

^a Public Assessment Report Scientific discussion, Abbonate (tranlycypromine sulfate). 30. Juni 2022. Läkemedelsverket.

Ricken et al, 2017⁷

Den primære evidens for tranylcypromins effekt i behandlingsrefraktær depression er opgjort i et systematisk review og metaanalyse, som inkluderede 9 mindre studier publiceret mellem 1982 og 2004^b. Et studie sammenlignede tranylcypromin med placebo, og de øvrige 8 studier sammenlignede tranylcypromin med alternative medicinske behandlinger mod depression, andre MAO-hæmmere eller kombinationer af antidepressiva. Flere af lægemidlerne i metaanalysen er ikke tilgængelige i Danmark.

Respons blev i de fleste studier defineret som en 50% forbedring i Hamiltons Depression Scale (HAMD) og for de øvrige studier som en prædefineret forbedring i en Clinical Global Impression (CGI) score. Hvordan behandlingsrefraktær depression blev defineret i de forskellige studier, bliver ikke angivet eller diskuteret i reviewet.

Metaanalysen fandt, at effekten af tranylcypromin var superior til placebo og alternative antidepressiva (5-hydroxytryptofan, nomifensin, imipramin, lamotrigen), og at effekten af tranylcypromin var sammenlignelig med andre MAO-hæmmere eller antidepressiv kombinationsbehandling (brofaromin, phenelzin, venlafaxin/mirtazapin).

Pris og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Abbonate er [REDACTED] kr. per dag afhængig af dosis (10-60 mg). Typisk vedligeholdelsesdosis (20-40 mg) koster [REDACTED] kr. per dag.

Der er aktuelt markedsført én MAO-hæmmer i Danmark, isocarboxazid, som har generelt klausuleret tilskud til behandling af depression hos patienter, der ikke kan behandles med billigere antidepressiva. Behandlingsprisen for isocarboxazid tabletter er 10,39-62,35 kr. per dag afhængig af dosis (10-60 mg). Typisk vedligeholdelsesdosis (20-40 mg) koster 20,78-41,56 kr. per dag.

Detaljeret prisoversigt fremgår af bilag A.

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Abbonate *ikke* får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Vi begrundet vores indstilling med, at behandlingsprisen for Abbonate på [REDACTED] kr. per dag for en typisk vedligeholdelsesdosis ikke står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, når behandlingen stilles over for behandling med isocarboxazid, hvis behandlingspris er 20,78-41,56 kr. per dag for en typisk vedligeholdelsesdosis.

Der er ikke udført sammenlignende studier med tranylcypromin og isocarboxazid, men en metaanalyse fra 2017 viser, at effekten af tranylcypromin er sammenlignelig med andre MAO-hæmmere. Vi lægger derfor til grund for vores vurdering, at effekten af tranylcypromin er sammenlignelig med effekten af isocarboxazid.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at RADS behandlingsvejledning angiver, at MAO-hæmmere ikke anbefales rutinemæssigt på grund af risikoen for alvorlige interaktioner, herunder serotonergt syndrom ved skift fra andre antidepressiva og som udgangspunkt kun anbefales, når øvrige behandlingsmuligheder er udtømte, særligt ved behandlingsresistent depression. Vi vurderer, at såvel isocarboxazid som tranylcypromin kan være relevant behandling hos voksne patienter med behandlingsresistent svær depression, hvor passende behandling med to standard-antidepressiva (herunder tricykliske antidepressiva) og augmentation med f.eks. lithium gav et utilstrækkeligt behandlingsrespons. Med udgangspunkt i, at effekten af tranylcypromin er sammenlignelig med effekten af isocarboxazid, og grundet den højere pris for Abbonate, vurderer vi

^b Price and reimbursement application for Abbonate (Tranylcypromine). Abboxia 2025.

dog, at patienter med behandlingsresistent depression med behov for en MAO-hæmmer som udgangspunkt bør behandles med det billigere isocarboxazid.

I vores vurdering af, om prisen for Abbonate står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, har vi overvejet, om der er behandlingsmæssige fordele ved behandling med tranylcypromin frem for isocarboxazid, herunder om bivirkningsprofilerne for de to MAO-hæmmere er forskellige. Vi finder ikke, at der på nuværende tidspunkt er tilstrækkelig dokumentation til sikkert at adskille bivirkningsprofilen for tranylcypromin fra andre MAO-hæmmere. Vi vurderer samlet set, at der ikke er væsentlige forskelle eller fordele ved tranylcypromin, der kan retfærdiggøre den højere pris for Abbonate sammenlignet med isocarboxazid.

Når vi stiller ovenstående over for behandlingsprisen for Abbonate på [REDACTED] kr. per dag for en typisk vedligeholdelsesdosis, finder vi samlet set, at prisen for Abbonate ikke står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Vi kan ikke identificere bestemte sygdomme eller persongrupper, til behandling af hvilke Abbonate opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

¹ Abbonate produktresumé. Lægemiddelstyrelsen. 26. september 2024. Offentliggjort 30. september 2024. Besøgt 11. marts 2025. Tilgængeligt fra: <https://produktresume.dk/AppBuilder/search>

² Patienthåndbogen. Depression. Opdateret 15. januar 2024. Besøgt 11. marts 2025. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/psyke/sygdomme/depression/depression-en-oversigt/>

³ Lægehåndbogen. Depression. Opdateret 15. januar 2024. Besøgt 11. marts 2025. Tilgængelig fra <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/psykiatri/tilstande-og-sygdomme/depressioner/depression/>

⁴ Sundhedsstyrelsen. *Farmakologisk behandling af unipolar depression hos voksne i almen praksis*. Opdateret 25. november 2019. Besøgt 11. marts 2025. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2019/Rationel-Farmakoterapi-9-2019/Farmakologisk-behandling-af-depression>

⁵ Vejledning nr. 9697 af 10. september 2024. *Vejledning om behandling med psykofarmaka af voksne med psykiske lidelser og adfærdsforstyrrelser*. Besøgt 11. marts 2025. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2024/9697>

⁶ Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af unipolar depression. Offentliggjort april 2015. Besøgt 11. marts 2025. Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/1910/unipolar-depression-beh-og-rek-april-2015-193678.pdf>

⁷ Ricken R, Ulrich S, Schlattmann P, Adli M. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Aug;27(8):714-731.

Bilag A

Prisoversigt for Abbonate
Priser per 3. februar 2025

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Dosis ²	Pris per pakning (kr.) ³	Pris per dag (kr.)
Abbonate, filmovertrukne tabletter (Tranlycypromin)	N06AF04	Behandling af alvorlige, depressive episoder hos voksne med behandlingsressistent svær depression, hvor passende behandling med to standard-antidepressiva (herunder tricykliske antidepressiva) og augmentation med f.eks. lithium gav et utilstrækkeligt behandlingsrespons.	-	NBS (Psykiatri)	20 mg	30 stk.	Individuelt 10-60 mg dagligt.	██████████	██████████ (10-60 mg)
						90 stk.	Vedligeholdelsesdosis 20-40 mg dagligt.	██████████	██████████ (10-60 mg)
Irreversibel, non selektive MAO-hæmmer									
Isocarboxazid, tabletter (Marplan)	N06AF01	Behandling af depressive lidelser som ikke har responderet på andre antidepressiva.	Klausuleret tilskud ⁴	A	10 mg	56 stk.	Individuelt 10-60 mg dagligt Vedligeholdelsesdosis 20-40 mg dagligt	581,90	10,39-62,35 (10-60 mg) 20,78-41,56 (20-40 mg)

Medicintilskudsnævnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Dosis ²	Pris per pakning (kr.) ³	Pris per dag (kr.)
Litiumsalte									
Lithiumcitrat, depottabletter (Litarex)	N05AN01	Indiceret til manier samt ved forebyggelse af maniodepressiv lidelse.	Generelt tilskud	B	42 mg (6 mmol)	100 stk.	<i>Dosering afpasses efter klinisk respons og litiumkoncentration i plasma.</i>	507,45	10,15-30,45 (12-36 mmol)
Lithiumcarbonat, tabletter (Litiumkarbonat "OBA")	N05AN01	Indiceret til manier og forebyggende behandling ved maniodepressiv lidelse.	Generelt tilskud	B	300 mg (8,1 mmol)	100 stk.	Hyppigt anvendte vedligeholdelsesdosis per dag er 24-36 mmol (<60 år) 12-24 mmol (>60år) ⁵	382,05	5,7-17,19 (12-36 mmol)
Tricykliske antidepressive									
Nortriptylin, filmovertrukne tabletter (Noritren)	N06AA10	Indiceret til voksne til behandling af endogen depression og andre depressive lidelser.	Generelt tilskud	B	25 mg	100 stk.	50-150 mg dagligt	89,15	1,78-5,35
					50 mg			172,85	
Amitriptylin, filmovertrukne tabletter (Fx Amitriptylin Abcur)	N06AA09	Indiceret til behandling af major depression hos voksne	Generelt tilskud	B	25 mg	100 stk.	50-150 mg dagligt	70,00	1,4-4,2
					50 mg			216,05	2,16-6,48
Clomipramin filmovertrukne tabletter (Fx Klomipramin Viatrix)	N06AA04	Indiceret til moderat til svær depression.	Generelt tilskud	B	25 mg (tabletter)	100 stk.	50-100 mg dagligt	134,75	2,70-8,09
					75 mg (depot)			245,85	2,46 (75 mg)
Dosulepin kapsler, hårde (Fx Prothiaden)	N06AA16	Indiceret til endogen depression og andre depressive lidelser.	Generelt tilskud	B	25 mg (kapsler)	100 stk.	75-225 mg dagligt	93,05	2,79-8,37
					75 mg (tabletter)			214,20	2,14-6,43

¹ Indikation ifølge produktresumé

² Dosis ifølge produktresumé.

³ Pris inklusive recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

⁴ Klausuleret tilskud til "Behandling af depression, hvor behandling med antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres, eller i de helt særlige tilfælde, hvor et skifte for velbehandlede patienter til antidepressivum med generelt tilskud uden klausulering efter lægens samlede kliniske vurdering af patientens mentale tilstand vil være forbundet med stor risiko for tilbagefald.

⁵ Dosis fra pro.medicin.dk. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/244000#IndledningLK>