

Datum  
2021-09-23

Vår beteckning  
1105/2021

## SÖKANDE

Arvelle Therapeutics Sweden  
Östermalmstorg 1  
114 42 Stockholm  
Företrädare: Lars Nicklasson

## SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

## BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 23 september 2021 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ontozry	Tablet	25 mg + 12,5 mg	14 st+14 st	557890	1 235,94	1 306,91
Ontozry	Tablet	50 mg	14 st	575111	653,00	712,34
Ontozry	Tablet	50 mg	28 st	160688	768,20	829,81
Ontozry	Tablet	100 mg	14 st	078376	691,40	751,48
Ontozry	Tablet	100 mg	28 st	108370	1 152,30	1 221,60
Ontozry	Tablet	150 mg	14st	371077	729,90	790,65
Ontozry	Tablet	150 mg	28 st	174964	1 536,40	1 613,38
Ontozry	Tablet	200 mg	14st	086113	768,20	829,81
Ontozry	Tablet	200 mg	28 st	492503	1 536,40	1 613,38

## ANSÖKAN

Arvelle Therapeutics Sweden (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## UTREDNING I ÄRENDET

Epilepsi klassas som läkemedelsresistent om en individ får fortsatta anfall, trots behandlingsförsök med två olika adekvat valda och tolererade antiepileptiska läkemedel i korrekt dos. Läkemedelsresistens drabbar drygt 30 procent av personer med epilepsi.

Ontozry (cenobamat) är avsett som tilläggsbehandling av fokala anfall (som startar i en begränsad del av hjärnan), med eller utan sekundär generalisering hos vuxna patienter med epilepsi, som inte kontrollerats tillräckligt trots tidigare behandling med minst två antiepileptiska läkemedel.

Enligt Läkemedelsverkets (LV:s) behandlingsrekommendation vid epilepsi från år 2019 saknas det säkra belegg för effektskillnader mellan olika läkemedelskombinationer. Vid val av tilläggsbehandling tas hänsyn till interaktioner med befintlig monoterapi, biverkningspektrum och eventuell samsjuklighet. Från rekommendationen framgår även att det saknas metoder för att i förväg avgöra vilken patient som kan förväntas få en god effekt av ett visst läkemedel eller en specifik läkemedelskombination. Enligt LV:s behandlingsrekommendation är vidare andelen patienter som blir anfallsfria vid tilläggsbehandling relativt liten oavsett vilket läkemedel som används.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) publicerade i maj 2018 en rapport (Diagnostik och behandling av epilepsi, 281/2018) där en samlad värdering av nyttan i form av tydlig anfallsreduktion och anfallsfrihet av tilläggsbehandling med olika antiepileptika redovisas. Enligt rapporten har flertalet läkemedel som används som tilläggsbehandling vid fokala anfall jämförbar effekt.

I den pivotala studien C017, som företaget bifogat i sin ansökan, uppnådde 55 procent av deltagarna i 200 mg/dag-armen minst 50 procent respons, jämfört med 26 procent i placeboarmen. Motsvarande siffra för anfallsfrihet var 11 procent i 200 mg/dag-armen jämfört med en procent i placeboarmen. Den öppna förlängningsstudien C017 visar att behandlingseffekten kan kvarstå i upp till fem år, men effektstorleken är osäker.

Företaget anser att relevanta jämförelsealternativ till behandling med Ontozry utgörs av läkemedlen Briviacet (brivaracetam), Zebinix (eslikarbazepinacetat), Vimpat (lakosamid) och Fycompa (perampanel). Det saknas direkt jämförande studier mellan cenobamat och andra antiepileptiska tilläggsbehandlingar. För att belysa behandlingseffekten av Ontozry i jämförelse med andra tilläggsbehandlingar har företaget därför genomfört indirekta jämförelser, både nätverksmetaanalyser och Bucheranalyser. Jämförelserna baseras på randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier identifierade genom en systematisk litteraturöversikt.

Företagets hälsoekonomiska underlag består bland annat av en hälsoekonomisk analys mellan Ontozry och Vimpat som baseras på en kostnadsnyttomodell, samt en hälsoekonomisk analys mellan Ontozry och Zonisamide Teva (zonisamid).

Företagets kostnadsnyttomodell innehåller 11 hälsotillstånd och har för avsikt att spegla hur patienter rör sig mellan olika hälsotillstånd beroende på effekten av behandling med Ontozry

1105/2021

eller Vimpat. Den kliniska effekten för Ontozry hämtas från studien C017 och den kliniska effekten för Vimpat baseras på oddskvoter från regressionsmodeller baserade på den indirekta jämförelsen mellan Ontozry och Vimpat. Företaget modellerar även den grupp av patienter som avslutar behandling med Ontozry eller Vimpat. Varje tillstånd är associerat med kostnader och effekter.

I företagets grundscenario i jämförelsen mot Vimpat är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) dominant, kostnadsbesparingen uppgår till cirka 530 000 kronor och patienter vinner i genomsnitt 0,525 kvalitetsjusterade levnadsår.

Företaget använder den hälsoekonomiska modellen mellan Ontozry och Vimpat för att även ta fram en hälsoekonomisk jämförelse mellan Ontozry och Zonisamide Teva. Företaget antar att alla parametrar i modellen är jämförbara mellan Zonisamide Teva och Vimpat, endast kostnaderna justeras för Zonisamide Teva. Företaget hänvisar till TLV:s jämförelse mellan Vimpat och Zonegran (zonisamid) i TLV:s tidigare beslut (dnr 1900/2008), där TLV har utgått ifrån jämförbar effekt mellan läkemedlen. Resultatet av företagets analys mot Zonisamide Teva visar att kostnaden per QALY är dominant och att kostnadsbesparingen vid behandling med Ontozry uppgår till cirka 509 000 kronor och QALY-vinsten till 0,525.

## SKÅLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### **TLV gör följande bedömning**

Läkemedelsresistent epilepsi är en kronisk sjukdom förknippad med ökad risk för psykiatrisk samsjuklighet och för tidig död. Sjukdomen begränsar personens val av yrke och fritidsaktiviteter. TLV bedömer att svårighetsgraden för det tillstånd som Ontozry är avsett att behandla är hög.

Med stöd av LV:s rekommendation från år 2019 och SBU:s rapport om värdering av nyttan av tilläggsbehandlingar med olika antiepileptika (Diagnostik och behandling av epilepsi, 281/2018) bedömer TLV att det för flertalet läkemedel inte går att dra slutsatser om läkemedlets kliniska relevans baserat på behandlingseffekt. Klinisk relevans kan istället påverkas av läkemedlets biverkningar och graden av användning. Baserat på LV:s behandlingsrekommendation samt även utlåtande från TLV:s kliniska expert i ärendet anser TLV att läkemedel med risk för tillvänjning/beroende (exempelvis gabapentin och pregabalin) samt läkemedel med ogynnsam biverkningsprofil (exempelvis karbamazepin, topiramat, valproat och vigabatrin) sannolikt har en lägre användning och därmed en lägre relevans som jämförelsealternativ.

För att få en uppfattning om i vilken utsträckning olika läkemedel används har TLV undersökt antalet patienter som fått läkemedlen förskrivna enligt Socialstyrelsens statistikdatabas. Därutöver bedömer TLV:s expert vidare att zonisamid, perampanel och lakosamid sannolikt används som tilläggsbehandling tämligen ofta.

Lämplig behandlingsdos av läkemedlen vid epilepsi provas ut individuellt, vilket på gruppnivå medför ett doseringsintervall för varje läkemedel. Flertalet läkemedel tillhandahålls i olika förpackningar, med olika pris per tablett/mg. Dessa två faktorer medför att kostnaderna för behandlingarna överlappar och det är det näst intill omöjligt att fastslå vilket läkemedel som är mest kostnadseffektivt.

TLV har i tidigare ärenden rörande tilläggsbehandling av epilepsi (dnr 3305/2017, dnr 1139/2011) ansett att en jämförelse i första hand ska göras mot läkemedel godkänt både som monoterapi och som tilläggsbehandling, eftersom dessa behandlingsalternativ i regel har ett lägre pris. Eftersom perampanel saknar indikationen monoterapi och endast har indikation tilläggsterapi bedömer TLV att perampanel har lägre relevans som jämförelsealternativ. Utifrån en sammanvägd bedömning av ovanstående anser TLV att behandling med lakosamid (Vimpat) och zonisamid (Zonisamide Teva) utgör de två relevanta jämförelsealternativen till behandling med Ontozry.

Enligt företagets indirekta jämförelser, i form av en nätverksmetaanalys och en Bucheranalys, är sannolikheten att uppnå minst 50 procents respons statistiskt signifikant högre för cenobamat än för lakosamid. Ingen statistiskt signifikant skillnad föreligger mellan läkemedlen avseende sannolikheten att uppnå anfallsfrihet.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma evidensgrad som en direkt jämförande studie. TLV bedömer dock att studierna i den indirekta jämförelsen är tillräckligt väl matchade med avseende på studiedesign och patientpopulation. Matchningen minskar osäkerheten och TLV bedömer att den indirekta jämförelsen utgör tillräcklig evidens för att kunna dra slutsatser om skillnader i behandlingseffekt mellan cenobamat och lakosamid.

TLV bedömer att det är rimligt att anta att effekten är jämförbar mellan zonisamid och lakosamid samt att cenobamat har bättre effekt än zonisamid. Antagandet om jämförbar

1105/2021

effekt mellan zonisamid och lakosamid som tilläggsbehandling av fokala anfall stöds både av SBU:s rapport "Diagnostik och behandling av epilepsi" och av LV:s behandlingsrekommendationer som anger att det saknas säkra belägg för effektskillnader mellan olika läkemedelskombinationer.

Några betydande skillnader mellan TLV:s och företags antaganden i den kostnadsnyttoanalys företaget bifogat är att TLV i sitt grundscenario har justerat oddskvoten för respons till att vara likvärdig mellan Ontozry och Vimpat efter 21 år, att oddskvoten för anfallsfrihet justeras till värdet ett samt att vårdkostnader justeras ner baserat på utlåtanden från TLV:s anlitate kliniska expert. I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per QALY till cirka 180 000 kronor vid jämförelse mot Vimpat.

TLV:s resultat bedöms vara behäftade med hög osäkerhet vilket främst beror på osäkerhet kring långsiktig effektskillnad mellan Ontozry och interventionen, kostnader för rutinvård och vård vid epileptiska anfall samt övergångssannolikheter i modellen för de patienter som avslutar behandling med Ontozry eller Vimpat. TLV redovisar känslighetsanalyser som visar att resultaten är robusta i den mening att alla känslighetsanalyser indikerar att kostnaden för behandling med Ontozry är rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Vimpat.

TLV bedömer även att företags hälsoekonomiska analys mot Zonisamide Teva visar att kostnaden för behandling med Ontozry är rimlig i förhållande till nyttan.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Ontozry är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, docenten Gerd Lärfars och överläkaren Maria Strandberg. Ärendet har föredragits av hälsoekonomen Kristine Lukins. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Maria Eriksson och juristen Lena Telerud Vaerlien deltagit.

Staffan Bengtsson

Kristine Lukins

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.