

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ontozry (cenobamat)

Utvärderad indikation

Ontozry är avsett som tilläggsbehandling av fokala anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna patienter med epilepsi, som inte kontrollerats tillräckligt trots tidigare behandling med minst två antiepileptiska läkemedel.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ontozry
Aktiv substans	cenobamat
ATC-kod	No3AX25
Beredningsform	Tabletter
Företag	Arvelle Therapeutics Sweden
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-10-12
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Epilepsi. Tilläggsbehandling av fokala anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna patienter med epilepsi, som inte kontrollerats tillräckligt trots tidigare behandling med minst två antiepileptiska läkemedel.
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Vimpat (lakosamid) och zonisamid
Antal patienter i Sverige	15 000 motsvarande indikationen för Ontozry
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	902 miljoner SEK (2020) ¹

¹ ATC-kod No3

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ontozry	25 mg + 12,5 mg	14 st+14 st	1 235,94	1 306,91
Ontozry	50 mg	14 st	653,00	712,34
Ontozry	50 mg	28 st	768,20	829,81
Ontozry	100 mg	14 st	691,40	751,48
Ontozry	100 mg	28 st	1 152,30	1 221,60
Ontozry	150 mg	14st	729,90	790,65
Ontozry	150 mg	28 st	1 536,40	1 613,38
Ontozry	200 mg	14st	768,20	829,81
Ontozry	200 mg	28 st	1 536,40	1 613,38

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinsk utredare), Kristine Lukins (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (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.

Klinisk expert: Jesper Petersson, docent och överläkare i neurologi, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1105/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	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 landstingen 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 **Bifall**

- En person som får fortsatta anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvat valda och tolererade antiepileptiska läkemedel i korrekt dos anses ha läkemedelsresistent epilepsi. Läkemedelsresistens drabbar drygt 30 procent av personerna med epilepsi.
- 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 är hög.
- TLV bedömer att lakosamid och zonisamid utgör relevanta jämförelsealternativ till cenobamat.
- I företagets pivotala studie C017 uppnådde 55 procent av deltagarna i 200 mg/dag-armen minst 50 procents 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. Företagets indirekta jämförelse visar att behandling med cenobamat medför en statistiskt signifikant större sannolikhet att få en minst 50 procentig anfallsreduktion jämfört med behandling med lakosamid. Det föreligger ingen statistiskt signifikant skillnad mellan läkemedlen avseende anfallsfrihet.
- Med stöd av Läkemedelsverkets rekommendation och SBU:s rapport om värdering av nyttan av tilläggsbehandlingar med olika antiepileptika bedömer TLV att det för flertalet läkemedel inte går att dra slutsatser om läkemedlens kliniska relevans baserat på behandlingseffekt.
- Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk analys mellan Ontozry och Vimpat (lakosamid) samt en analys mellan Ontozry och Zonisamide Teva (zonisamid), som baseras på den hälsoekonomiska modellen mellan Ontozry och Vimpat.
- Priset för Ontozry som används i den hälsoekonomiska modellen är mellan 712 och 1613 kronor beroende på förpackningsstorlek och styrka.
- 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 QALYs. Även i företagets jämförelse mot Zonisamide Teva är Ontozry dominant där kostnadsbesparingen vid behandling med Ontozry uppgår till cirka 509 000 kronor och QALY-vinsten till 0,525.
- Osäkerheten i resultaten är hög och ligger främst i antaganden om bestående klinisk effektskillnad mellan Ontozry och Vimpat samt kostnader för rutinvård och vård vid epileptiska anfall.
- I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 180 000 kronor jämfört med Vimpat.
- TLV redovisar känslighetsanalyser som visar att resultaten är robusta i den mening att alla känslighetsanalyser visar att kostnaden för behandling med Ontozry är rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Vimpat.
- TLV bedömer även att företagets hälsoekonomiska jämförelse mot Zonisamide Teva visar att kostnaden för behandling med Ontozry är rimlig i förhållande till nyttan.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Epilepsi.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	8
2	Hälsoekonomi	23
2.1	Effektmått	24
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	32
3	Resultat	36
3.1	Företagets grundscenario i den hälsoekonomiska jämförelsen mot Vimpat	36
3.2	Resultat av den hälsoekonomiska jämförelsen mellan Ontozry och Zonisamide Teva.....	37
3.3	TLV:s grundscenario	39
3.4	Budgetpåverkan.....	40
3.5	Samlad bedömning av resultaten	41
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	42
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	42
5	Regler och praxis.....	43
5.1	Den etiska plattformen	43
5.2	Författningstext m.m.	43
5.3	Praxis.....	43
6	Sammanvägning.....	46
7	Referenser.....	48
	Bilagor	50
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	50
	Bilaga 2 – Sannolikhet för biverkningar.....	51
	Bilaga 3 - Definition av förklarande variablerna i livskvalitetsmappningen	51
	Bilaga 4 – Sammanställning av alla livskvalitetsvikter i modellen.....	52

1 Medicinskt underlag

1.1 Epilepsi

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Läkemedelsverkets (LV:s) bakgrundsdokumentation Läkemedelsbehandling av epilepsi från 2019 [1].

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna. Gemensamt för alla med epilepsi är förekomst av epileptiska anfall. En stor variation ses bland annat i orsaker, debutålder, de epileptiska anfällens typ och svårighetsgrad samt prognos.

Epileptiska anfall delas in i tre huvudgrupper baserat på anfallsstart: anfall med fokal, generaliserad, eller okänd start. Fokala anfall är begränsade till ena hjärnhalvan men sprids ibland till andra hemisfären och resulterar i ett bilateralt konvulsivt anfall, benämnt fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall. Fokala anfall kan yttra sig på många sätt beroende på lokaliseringen av olika funktioner i specifika delar av hjärnan. Varje individ har oftast anfall med ett tämligen likartat anfallsmönster.

Cirka 0,6–0,7 % av befolkningen har aktiv epilepsi, vilket innebär förekomst av oprovocerade epileptiska anfall senaste åren och/eller pågående epilepsimedicinering. I Sverige finns mellan 60 000 och 70 000 personer med epilepsi, drygt 50 000 vuxna och drygt 10 000 barn. Epilepsi kan debutera i alla åldrar med högst andel under första levnadsåret och efter 65-årsåldern. Incidensen är cirka 40–60 personer per 100 000 invånare, motsvarande cirka 5 000 nyinsjuknade med epilepsi årligen i Sverige, varav drygt 1 000 barn.

Orsaken till epilepsi är oftast okänd. Den vanligaste kända orsaken är stroke. Andra orsaker är hjärntumör, skalltrauma, meningit/encefalit, tidig hjärnskada som också kan resultera i andra funktionsnedsättningar, samt vid demenssjukdomar.

Läkemedelsresistent fokal epilepsi

Ontozry är indicerat som tilläggsbehandling av fokala anfall hos personer som inte kontrollerats tillräckligt trots tidigare behandling med minst två antiepileptiska läkemedel. Epilepsi klassas som läkemedelsresistent om personen får fortsatta anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvat valda och tolererade antiepileptiska läkemedel i korrekt dos. Läkemedlen kan tas som monoterapi eller i kombination [2]. Drygt 30 procent av dem som behandlas med läkemedel mot epilepsi uppnår inte anfallskontroll och bedöms ha läkemedelsresistent epilepsi [2].

I ansökan fokuserar företaget på tre olika typer av fokala anfall:

- Fokalt anfall utan medvetandepåverkan (focal aware seizure (FA))
- Fokalt anfall med medvetandepåverkan (focal impaired awareness seizure (FIA))
- Fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall (focal to bilateral tonic-clonic seizures (FBTC))

Tonisk-kloniska anfall inleds med en tonisk fas som kännetecknas av stelhet i hela kroppen och förlust av medvetandet, vilket ofta leder till att personen faller handlöst. Därefter övergår anfallet i en klonisk fas med symmetriska ryckningar i hela kroppen. När anfallet upphört är muskulaturen helt slapp och personen vaknar successivt upp. Efter anfallet är personen ofta trött och/eller förvirrad under några minuter eller upp till flera timmar. Vid tonisk-kloniska anfall förekommer ofta fallskador och ibland urin- eller faeces avgång och att personen biter sig i tungan [2].

1.2 Läkemedlet

Ontozry är en filmdragerad tablett och innehåller den aktiva substansen cenobamat. Läkemedlet godkändes i mars 2021 i en centraliserad procedur, EU/1/21/1530.

Informationen om läkemedlet nedan är hämtad från Ontozrys produktresumé [3].

1.2.1 Indikation

Ontozry är avsett som tilläggsbehandling av fokala anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna patienter med epilepsi, som inte kontrollerats tillräckligt trots tidigare behandling med minst två antiepileptiska läkemedel.

1.2.2 Verkningsmekanism

Cenobamat är en liten molekyl med en dubbel verkningsmekanism. Molekylen är en positiv, allosterisk modulator av γ -aminobutyrinsyra (GABA_A)-jonkanalen och binder till ett annat ställe på jonkanalen än vad bensodiazepinerna gör. Cenobamat har även visat sig minska upprepad neuronal avfyrning genom att förstärka inaktivering av natriumkanaler och genom att hämma den beständiga komponenten i natriumströmmen. Den exakta verkningsmekanismen, med vilken cenobamat utövar sina terapeutiska effekter hos patienter med fokal anfallsdebut, är okänd.

1.2.3 Dosering/administrering

Dosering för vuxna [3]

Den rekommenderade startdosen av cenobamat är 12,5 mg per dag, med påföljande gradvis titrering till den rekommenderade måldosen på 200 mg per dag. Baserat på klinisk respons kan dosen ökas till högst 400 mg per dag.

Det rekommenderade titreringsschemat finns i tabell 1 och får inte överskridas på grund av risken för allvarliga biverkningar.

Tabell 1. Rekommenderad dos för vuxna med fokala epilepsianfall [3].

Behandlingsfas	Dos (per dag, oral)	Varaktighet
Behandlingsinitiering	12,5 mg	Vecka 1 och 2
	25 mg	Vecka 3 och 4
Titrering	50 mg	Vecka 5 och 6
	100 mg	Vecka 7 och 8
	150 mg	Vecka 9 och 10
Måldos	200 mg	Vecka 11
Dosoptimering	Patienter som inte når optimal anfallskontroll kan dra nytta av doser över 200 mg (ökade i steg om 50 mg/dag varannan vecka) upp till högst 400 mg dagligen.	Dosoptimering

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt LV:s behandlingsrekommendation från 2019 individualiseras behandlingen avseende läkemedelsval, dos och behandlingens längd. Förutom anfallstyp, epilepsisyndrom och etiologi, är också samsjuklighet, ålder, kön (preventivmedel, graviditet) och annan medicinering av betydelse för behandlingens upplägg. Målet med läkemedelsbehandlingen är anfallsfrihet och behandlingen bör utvärderas för att säkerhetsställa att nyttan med behandlingen överväger biverkningarna/nackdelarna [4].

Nedanstående text är hämtad från LV:s behandlingsrekommendation, Läkemedelsbehandling vid epilepsi från 2019 [4].

Majoriteten av epilepsipatienter blir anfallsfria med monoterapi och därmed bör behandlingen inledas med ett läkemedel. Vid behandlingssvikt på första valda monoterapi prövas oftast ytterligare en monoterapi även om tilläggsbehandling också kan väljas. Tilläggsbehandling innebär som regel en kombination av två olika antiepileptika. Monoterapi har fördelar framför tilläggsbehandling avseende risken för biverkningar och läkemedelsinteraktioner. Vid kombinationsbehandling påverkas val av tilläggspreparat dels av erfarenheterna från tidigare läkemedelsförsök, dels av pågående monoterapi.

Uppföljning av behandlingen är viktig och bör innefatta kartläggning av effekt på anfall, utprovade doser, eventuella biverkningar och ordinationsföljsamhet. Om läkemedelsresistens uppkommer bör man överväga att remittera patienten för avancerad utredning för epilepsikirurgi eller annan icke-farmakologisk behandling.

Vikten av att remittera personer med läkemedelsresistent epilepsi för avancerad utredning framhålls även i Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2019 [2]. Om anfallskontroll inte uppnås efter ytterligare läkemedelsutprovning eller tilläggsbehandling kan en utredning genomföras av ett multi-disciplinärt team på ett regionsjukhus [2].

Socialstyrelsens rekommendation för personer med läkemedelsresistent epilepsi är att hälso- och sjukvården bör

- erbjuda långtidsregistrering med video-EEG till barn, ungdomar och vuxna med oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall (*prioritet 2*).
- erbjuda avancerad utredning till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi (*prioritet 1*).
- erbjuda resektiv epilepsikirurgi som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med farmakologiskt terapiresistent epilepsi, efter en avancerad utredning som indikerar kirurgi (*prioritet 1*).

Läkemedelsbehandling vid epilepsi

Det finns många läkemedel godkända som tilläggsbehandling av fokala epileptiska anfall hos vuxna. Tabell 2 och 3 sammanfattar de läkemedel som används som tilläggsbehandling vid fokala anfall hos vuxna. De läkemedel som listats i tabell 2 för monoterapi samt brivaracetam och perampanel har visats vara effektiva som tilläggsbehandling i placebokontrollerade studier [4]. Tilläggsbehandling med karbamazepin och valproat har stöd av lång klinisk erfarenhet [4].

För monoterapi rekommenderas i första hand karbamazepin, lamotrigin och levetiracetam. Även lakosamid, eslikarbazepin och zonisamid har hög evidensgrad, dock är den kliniska erfarenheten av dessa läkemedel mindre. Rekommendationerna bygger på evidens för både effekt och tolerabilitet.

Tabell 2. De läkemedel som rekommenderas i LV:s behandlingsrekommendation för monoterapi vid fokala epileptiska anfall hos vuxna [4].

	Substans	Läkemedelsnamn	Godkänt (år) ¹	Subventionsstatus
I första hand (monoterapi)	Karbamazepin ²	Tegretol mfl ³	1965	Generell
	Lamotrigin	Lamictal mfl ^{3, 4}	1994	Generell
	Levetiracetam	Keppra mfl ³	2000	Generell
I första hand mindre erfarenhet (monoterapi)	Lakosamid	Vimpat ⁴	2008	Generell
	Eslikarbazepin	Zebenix ⁴	2009	Generell
	Zonisamid	Zonegran ⁴	2005	Generell
Lägre evidensgrad (monoterapi)	Topiramet	Topiramet mfl ^{3, 4}	1996	Generell ⁵
	Gabapentin	Neurontin mfl ^{3, 4}	2000	Generell
	Oxkarbazepin	Trileptal mfl ^{3, 4}	1999	Generell ⁵
	Valproat ⁶	Ergenyl mfl ³	1995	Generell ⁵

¹Avser första marknadsgodkännandet i Sverige. ²Karbamazepin kan vara olämpligt för personer med östasiatiskt ursprung. ³Generika tillgängligt. ⁴Godkänt även som tilläggsbehandling. ⁵Vissa förpackningar ingår inte i förmånen. ⁶Valproat är fostertoxiskt.

Tabell 3. Läkemedel godkända enbart som tilläggsbehandling vid fokala anfall hos vuxna.

Substans	Läkemedelsnamn	Godkänt (år) ¹	Subventionsstatus
Brivaracetam	Briviact	2016	Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter för vilka levetiracetam inte är lämpligt, och som provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. (2017)
Perampanel	Fycompa	2012	Subventioneras endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. (2012)
Pregabalin	Lyrica mfl ²	2004	Subventioneras vid epilepsi, begränsning för övriga indikationer. (2020)

¹Avser första marknadsgodkännandet i Sverige. ²Generika tillgängligt

Klonazepam, fenobarbital och fenytoin är godkända både som monoterapi och tilläggsbehandling vid fokala anfall men används liksom pregabalin mer sällan på grund av biverkningar, toleransutveckling eller beroendepotential. Felbamat och vigabatrin används endast i undantagsfall på grund av biverkningar [4].

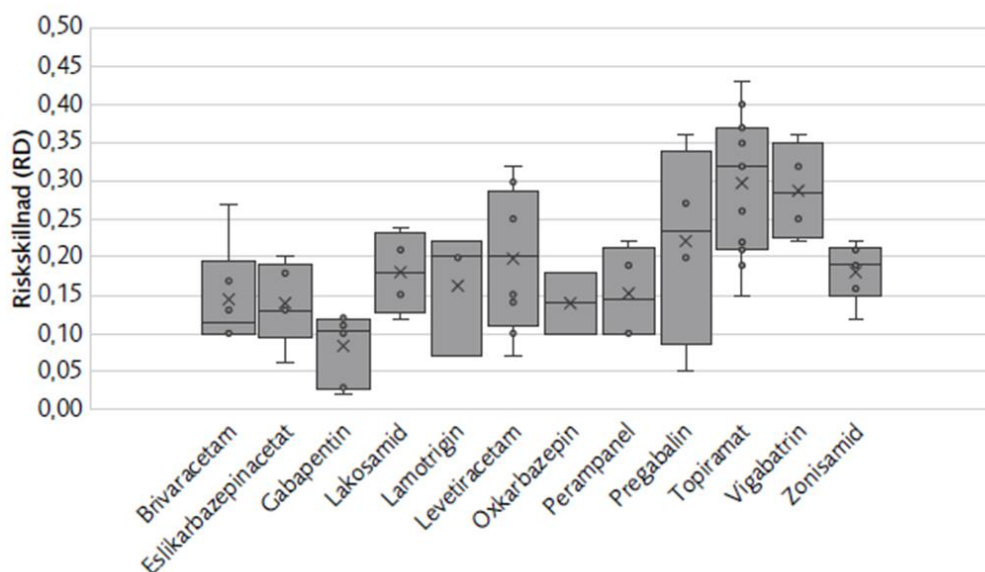
SBU utvärderar behandling vid epilepsi

Det saknas tydliga riktlinjer för vilket läkemedel som i första hand bör väljas som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi. Merparten av studierna där effekten av tilläggsbehandling utvärderas jämför tilläggsbehandlingen mot placebobehandling och det saknas därmed studier där effekten av olika tilläggsbehandlingar jämförs mot varandra [5].

I maj 2018 publicerade Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) en rapport där en samlad värdering av nyttan i form av tydlig anfallsreduktion och anfallsfrihet av tilläggsbehandling med olika antiepileptika redovisas [5]. Resultaten bygger på ett stort antal studier där man jämfört tillägg av ytterligare ett antiepileptiskt läkemedel med tillägg av placebo.

Tolv av de läkemedel som är godkända som tilläggsbehandling av fokala anfall i Sverige har studerats i randomiserade och placebokontrollerade studier och ingår därmed i utvärderingen, figur 1. Utvärderingen bygger på 63 randomiserade, placebokontrollerade studier och på totalt 16 390 personer avseende anfallsreduktion (minst 50 % minskning av anfallsfrekvens) och 13 937 personer rörande anfallsfrihet.

Effekt i form av minst 50 procents anfallsreduktion per läkemedel



Figur 1. Effekten mätt som en minst 50 procents reduktion i anfallsfrekvens hos 12 läkemedel vid tilläggsbehandling av fokala anfall. Lådendiagrammen visar median (horisontell linje), medelvärde (X), övre och undre kvartil (lådans höjd) samt min- och maxvärden (vertikal linje) beräknat för den absoluta andelsskillnaden mellan tillägg av aktivt läkemedel och placebo per studie uppdelat på läkemedel. Ringar indikerar värdet från enskilda studier [5].

Rapporten redovisar fyra resultat avseende tilläggsbehandling för personer med läkemedelsresistent fokal epilepsi. Nedanstående text är hämtad i sin helhet från rapporten [5]:

- Tilläggsbehandling medför att en större andel personer (18 procentenheter) uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Tilläggsbehandling medför att en något större andel personer (3 procentenheter) uppnår anfallsfrihet jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Tilläggsbehandling medför att en större andel personer (21 procentenheter) uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen specifikt av fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Tilläggsbehandling medför att en något större andel personer (5 procentenheter) avbryter denna behandling på grund av biverkningar. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

Rapport visar att flertalet läkemedel har jämförbar effekt som tilläggsbehandling av fokala anfall. Följande slutsats dras avseende patientnyttan: "För personer med läkemedelsresistent fokal epilepsi innebär tilläggsbehandling en möjlighet till anfallsreduktion, medan chansen till anfallsfrihet är liten".

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att följande läkemedel utgör relevanta jämförelsealternativ till cenobamat:

- Brivaracetam (Briviact)
- Eslikarbazepin (Zebinix)
- Lakosamid (Vimpat)
- Perampanel (Fycompa)

Företaget motiverar valet med att läkemedlen utgör tredje generationens antiepileptiska läkemedel och att de används som tilläggsbehandling för patienter med fokala anfall. På TLV:s fråga om vad företaget avser med termen gav företaget följande svar. ”Det finns ingen vedertagen definition av 3e generationens epilepsiläkemedel även om begreppet används frekvent i vetenskaplig litteratur för att beskriva de epilepsiläkemedel som introducerats senare vilket betyder att de bygger på vidareutvecklade och förfinade verkningsmekanismer, ofta med högre selektivitet. Detta har hittills främst bidragit till att skapa behandlingar med gynnsammare tolerabilitetsprofil.”

TLV:s diskussion

Enligt LV:s behandlingsrekommendation saknas det säkra belägg för effektskillnader mellan olika läkemedelskombinationer. Vid val av tilläggsbehandling tas hänsyn till interaktioner med befintlig monoterapi, biverkningsspektrum och eventuell samsjuklighet. Från rekommendationen framgår även att det saknas metoder för att i förväg avgöra vilken patient som kan förväntas få god effekt av ett visst läkemedel eller en specifik läkemedelskombination.

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar ska jämförelsealternativet utgöras av det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. Med utgångspunkt från de allmänna råden har TLV resonerat på följande sätt.

Enligt LV är andelen patienter som blir anfallsfria vid tilläggsbehandling relativt liten oavsett vilket läkemedel som används [4]. Det stöds även av SBU:s rapport som visar att flertalet läkemedel har jämförbar effekt som tilläggsbehandling vid fokala anfall [5]. Utifrån det anser TLV att det 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 och utlåtande från TLV:s expert anser TLV att läkemedel med risk för tillvänjning / beroende (exempelvis gabapentin och pregabalin) samt läkemedel med ogynnsam biverkningsprofil (exempelvis karbamazepin, topiramid, 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 tittat på antal patienter som fått läkemedlen förskrivna enligt Socialstyrelsens statistikdatabas. Statistiken baseras dock på det totala antalet förskrivningar och gör inte skillnad på om läkemedlet förskrivits som monoterapi eller tilläggsbehandling. Flera av läkemedlen förskrivs också för andra indikationer vilket ytterligare begränsar värdet av jämförelsen. En slutsats som kan dras är dock att eslikarbazepin endast förskrevs till 177 patienter under 2020 och därmed är det läkemedel med lägst användning, tabell 4.

Enligt TLV:s expert saknas det tydlig information om i vilken utsträckning läkemedlen används som tilläggsbehandling då dessa uppgifter inte alltid registreras. Levetiracetam och lamotrigin bedöms av TLV:s expert sannolikt ha en lägre användning som tilläggsbehandling. För vuxna bedömer TLV:s expert att zonisamid, perampanel och lakosamid sannolikt används som tilläggsbehandling tämligen ofta, tabell 4.

Tabell 4. TLV:s bedömning av hur kliniskt relevanta läkemedlen godkända som tilläggsbehandling vid fokala anfall hos vuxna är som jämförelsealternativ till cenobamat. Substanserna i fet stil utgör företagets val av jämförelsealternativ. De blåmarkerade rutorna utgör TLV:s val av jämförelsealternativ.

Substans	Läkemedels-namn	Antal patienter 2020 ¹	TLV:s bedömning av läkemedlets kliniska relevans som jämförelsealternativ
Brivaracetam	Briviact	500 ²	Medelhög relevans baserat på användningen.
Eslikarbazepin	Zebenix	177	Lägre relevans på grund av låg användning.
Gabapentin	Gabapentin mfl	101 608	Låg relevans på grund av biverkningsprofil, lägre evidensgrad samt risk att utveckla beroende.
Karbamazepin	Tegretol mfl	24 771	Lägre relevans på grund av biverkningsprofil.
Lakosamid	Vimpat	3265	Högre relevans, används sannolikt ofta som tilläggsbehandling.
Lamotrigin	Lamictal mfl	59 780	Lägre relevans, används sannolikt sällan som tilläggsbehandling.
Levetiracetam	Keppra mfl	27 445	Lägre relevans, används sannolikt sällan som tilläggsbehandling.
Oxkarbazepin	Trileptal mfl	2 644	Lägre relevans på grund av lägre evidensgrad.
Perampanel	Fycompa	732 ²	Medelhög relevans, används sannolikt ofta som tilläggsbehandling men saknar indikationen monoterapi.
Pregabalin	Lyrica mfl	45 629 ²	Låg relevans på grund av biverkningsprofil samt för att risk för tillvänjning föreligger.
Topiramamat	Topiramamat mfl	7 55	Lägre relevans på grund av biverkningsprofil och lägre evidensgrad.
Valproat	Ergenyl mfl	22 587	Lägre relevans på grund av biverkningsprofil.
Zonisamid	Zonegran	733	Högre relevans, används sannolikt ofta som tilläggsbehandling.

¹Förskrivningar enligt Socialstyrelsens statistikdatabas till personer 15 år och äldre under 2020. ²Godkända endast som tilläggsbehandling vid fokala anfall. Pregabalin har flera godkända indikationer.

TLV har utrett om det är motiverat att begränsa valet av jämförelsealternativ till läkemedel med liknande verkningsmekanism. Det saknas dock evidens för att det är medicinskt motiverat att välja tilläggsbehandling utifrån verkningsmekanism [6, 7]. Valet att inte begränsa jämförelsealternativet till läkemedel med liknande verkningsmekanism har även stöd i TLV:s tidigare praxis (se avsnitt 5.3.2. avseende Briviact dnr 3305/2017).

Lämplig behandlingsdos provas ut individuellt, vilket på grupp nivå 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.

I tidigare ärenden har TLV ansett att jämförelsen i första hand ska göras mot ett läkemedel godkänt både som monoterapi och som tilläggsbehandling, eftersom dessa behandlingsalternativ oftast har ett lägre pris. Därmed bedömer TLV att perampanel har lägre relevans som jämförelsealternativ.

Ett läkemedel godkänt endast som tilläggsbehandling kan tillåtas ha ett högre pris om det tillför en ny verkningsmekanism och eller sortimentsbredd, se stycke 5.3 Praxis för ytterligare detaljer. Cenobamat binder både till GABA_A-jonkanalen och till natriumkanaler och har på så sätt en verkningsmekanism som delvis skiljer sig från övriga läkemedel i gruppen. Därmed kan cenobamat anses bidra till sortimentsbredden.

Baserat på ovanstående resonemang bedömer TLV att både lakosamid och zonisamid utgör relevanta jämförelsealternativ till cenobamat. TLV bedömer att lakosamid och zonisamid kan anses ha jämförbar effekt när de används som tilläggsbehandling av fokala anfall. Båda läkemedlen är godkända både som monoterapi och som tilläggsbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att lakosamid och zonisamid utgör relevant jämförelsealternativ till cenobamat.

Baserat på behandlingsrekommendationer, SBU:s rapport och expertutlåtanden bedömer TLV att flertalet tilläggsbehandlingar har jämförbar effekt och därmed kan anses vara kliniskt relevanta. Vidare bedömer TLV att de läkemedel med missgynnsam biverkningsprofil eller lägre användning som tilläggsbehandling inte utgör relevanta jämförelsealternativ. TLV bedömer att lakosamid och zonisamid har jämförbar effekt när de används som tilläggsbehandling av fokala anfall.

TLV bedömer att det saknas stöd för att begränsa valet av jämförelsealternativ till läkemedel med liknande verkningsmekanism. TLV bedömer att cenobamat genom sin verkningsmekanism tillför sortimentsbredd inom ett terapiområde där det finns ett stort medicinskt behov.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV bedömer svårighetsgraden på en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

Omkring 30 procent av dem som behandlas med läkemedel mot epilepsi uppnår inte anfallskontroll, även om anfallets frekvens och svårighetsgrad minskar för många. Nedanstående sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för behandling av epilepsi och beskriver livssituationen för personer med farmakologiskt terapieresistent epilepsi [2].

Att leva med farmakologiskt terapieresistent epilepsi kan få allvarliga och omfattande konsekvenser. Personerna har ofta prövat antiepileptiska läkemedel med olika verknings sätt under lång tid utan tillfredsställande resultat, och många gånger med betydande biverkningar. Sjukdomen påverkar vardagen negativt och kan ge svårigheter i studier, i arbetslivet och i relationer. De mest direkta konsekvenserna är ofta kopplade till körkortsbestämmelser och risk för skada i samband med anfall [2].

Många personer med epilepsi har psykosociala problem och kognitiva svårigheter på grund av sin sjukdom. De har även ökad risk för psykiatrisk samsjuklighet, som till exempel depression, ångest eller en neuropsykiatrisk diagnos. För många med epilepsi kan anfallets oberäknelighet och risken för anfallsrelaterat trauma ha stor påverkan på livssituationen och vara en ständig källa till oro både för den som är sjuk och för närstående [2].

Risken för plötslig oväntad död är 20 gånger högre för dem med farmakologiskt terapieresistent epilepsi jämfört med övriga befolkningen [2].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden är hög för personer med läkemedelsresistent epilepsi.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Företaget har genomfört ett flertal kliniska studier, varav tre fas II studier och en fas III studie. Fas III studien är en öppen säkerhetsstudie utan placeboarm. Fas II studierna C017 och C013 ligger till grund för marknads godkännandet i USA. En översikt av företagets fas II och III studier ges i tabell 5.

Marknads godkännandet i Europa baseras huvudsakligen på C017 då behandlingstiden i C013 anses för kort enligt EMA:s riktlinjer [8]. I C017 utvärderas effekten av cenobamat som till-

äggsbehandling av epileptiska anfall med fokala anfallsdebut som inte kontrollerats tillfredställande trots tidigare behandling med antiepileptiska läkemedel. I EMA:s utvärdering av cenobamat inför marknads godkännande benämns C013 som en stödjande (supportive) studie.

Resultaten från studie C017 ligger till grund för företagets hälsoekonomiska beräkningar och är därmed den studie som beskrivs i detalj nedan. Resultaten från C017 används också i företagets indirekta jämförelser där cenobamats relativa effekt uppskattas.

Tabell 5. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
C017 NCT01866111 Krauss et al 2020 [9]	Fas II Multicenter Dubbelblind Randomiserad Dos-responsstudie 18 veckors behandlingstid. (6 veckor titrering till måldos + 12 veckor vid måldosen)	Placeboarm, n=102 Aktiv arm: - 100 mg/dag, n=102 - 200 mg/dag, n=98 - 400 mg/dag, n=95 Alla deltagare har standardvård med 1–3 ASM.	Vuxna 18–70 år med fokala anfall trots 1–3 ASM*.	Primärt utfallsmått: Andel patienter som uppvisade ≥50% reduktion i anfallsfrekvens under 12 veckors behandling vid måldosen. Resultat: Placebo: 26,5% 100 mg/dag: 40,2% 200 mg/dag: 56,1% 400 mg/dag: 64,2% En statistiskt signifikant skillnad mellan cenobamat och placebo vid alla tre doser.
C017 OLE NCT01866111 Öppen förfrågningsstudie Klein et al 2020 (Poster)	Patienter som genomfört C017 erbjuds att fortsätta behandlingen inom ramen för en öppen förfrågningsstudie.	Aktiv arm: - 300 mg/dag, n=355	Samma deltagare som i randomiserade delen av C017	Resultat: Efter 2,5 år (25–30 månaders data) var [—] av deltagarna kvar i studien och 74,9% av dem uppvisade ≥50% reduktion i anfallsfrekvens jämfört med baslinjen. 20% var anfallsfria. Placeboarm saknas. Efter 5 år var [—] av deltagarna kvar i studien och 81,1% av dem uppvisade ≥50% reduktion i anfallsfrekvens jämfört med baslinjen. 24,8% var anfallsfria. Placeboarm saknas.
C013 NCT01397968 Chung et al 2020 [10]	Fas II Multicenter Dubbelblind Randomiserad 12 veckors behandlingstid. (6 veckor titrering till måldos + 6 veckor vid måldosen)	Placeboarm, n=109 Aktiv arm: - 200 mg/dag, n=113	Vuxna 18–65 år med fokala anfall trots 1–3 ASM*	Primärt utfallsmått: Procentuell förändring i anfallsfrekvens från baslinjen. Resultat: Placebo: 21,5% 200 mg/dag: 55,6% Cenobamat signifikant större anfallsreduktion än placebo (p<0,0001).
C021 NCT02535091 Sperling et al 2020 [11]	Fas III Multicenter Pågående öppen säkerhetsstudie med fokus på att minska risken för läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).	Aktiv arm: n=1339 - 200 mg/dag - 400 mg/dag (dostitrering från 12,5 mg/dag)	Vuxna 18–70 år med okontrollerade fokala anfall trots 1–3 ASM*	Resultat: Inga fall av DRESS rapporterades när cenobamat titrerades från 12,5 mg/dag med dosökning varannan vecka. Vid interimanalys i juni 2020 hade 80% deltagit i studien 1 år och 68% i 3 år.

*ASM; Anti Seizure Medication

Metod

Fas II studien Co17 bedöms av EMA som den pivotala studien för att utvärdera effekt och säkerhet av cenobamat och ligger till grund för marknadsgodkännandet av cenobamat i EU [8]. Huvudsyftet med studien var att fastställa den effektiva behandlingsdosen av cenobamat som tilläggsbehandling av fokala anfall hos vuxna, samt att utvärdera biverkningar och säkerhetsaspekter.

Co17 är en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie genomförd i totalt 16 länder. Nästan 60 procent av studiedeltagarna kommer från länder inom EU. Övriga studiedeltagare kommer från Storbritannien, Ukraina, Israel, Korea, Thailand, Australien och USA. Inga signifikanta skillnader mellan resultaten från olika geografiska områden påvisades i studien, vilket talar för att studieresultatet är robust [8].

Studien inkluderade personer som:

- Diagnostiserats med epilepsi med fokal anfallsstart enligt kriterierna satta av "International League Against Epilepsy's Classification of Epileptic Seizures" (ILAE).
- Får okontrollerade anfall trots behandling med minst ett antiepileptiskt läkemedel under de senaste två åren.
- Under baslinjeperioden om åtta veckor ska personen ha haft minst åtta anfall med fokal start. Anfallen ska dessutom vara fördelade så att minst tre av anfallen inträffat under de fyra första veckorna och minst tre av anfallen inträffat under de fyra sista veckorna av baslinjeperioden. Inga anfallsfria perioder på över 25 dagar får förekomma.
- Personen ska behandlas med ett till tre antiepileptiska läkemedel, med stabil dos minst fyra veckor före urvalsbesöket.

Studiens exkluderade bland annat personer som:

- Drabbats av status epilepticus under de senaste tre månaderna.
- Personer som försökt begå självmord eller som drabbats av självmordstankar under de senaste sex månaderna.
- Personer som behandlas med felbamat, diazepam, fenytoin eller fenobarbital.

Studiedeltagaran hade tidigare behandlats med mellan två och fyra antiepileptiska läkemedel utan att uppnå anfallskontroll. De läkemedlen som i högst grad ingick i studiedeltagarans standardbehandling var levetiracetam, lamotrigin, karbamazepin och valproat. Alla fyra läkemedel används i Sverige och är rekommenderade av LV som monoterapi och/eller tilläggsbehandling vid fokala anfall [4]. Över 80 procent av deltagarna behandlades med två eller flera antiepileptiska läkemedel då de registrerade sig för studien.

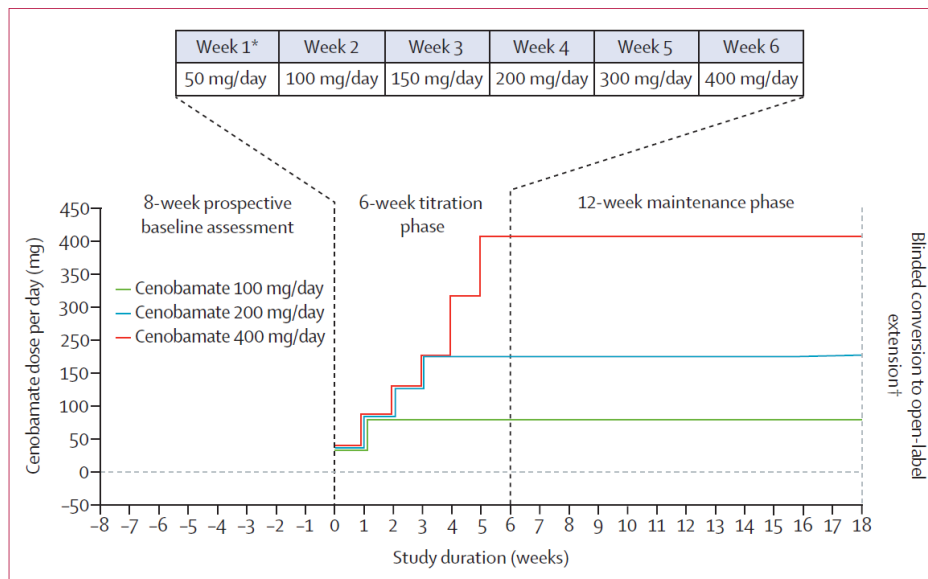
Studien inleddes med en åtta veckor lång baslinjeperiod under vilken deltagarnas epileptiska anfall registrerades. De cirka 400 patienter som uppfyllde inklusionskriterierna randomiserades 1:1:1:1 till de fyra behandlingsarmarna:

- Standardbehandling + placebo
- Standardbehandling + 100 mg cenobamat per dag
- Standardbehandling + 200 mg cenobamat per dag
- Standardbehandling + 400 mg cenobamat per dag

I alla fyra behandlingsarmar behöll studiedeltagarna sin antiepileptiska standardbehandling.

Efter randomisering till behandlingsarmarna inleddes en sex veckor lång titreringsperiod under vilken studiedeltagarna stegvis fick den behandlingsdos av cenobamat eller placebo som de randomiserats till. Studien avslutades med en 12 veckor lång underhållsperiod vid måldosen. Vid utvärdering av studiens primära och sekundära utfallsmått jämfördes anfallsfrekvensen under underhållsperioden med anfallsfrekvensen under baslinjeperioden, figur 2.

De deltagare som slutförde studien erbjöds att fortsätta behandlingen med cenobamat inom ramen för en öppen förlängningsstudie. Förlängningsstudien saknar placeboarm och alla deltagare fick 300 mg cenobamat/dag.



Figur 2. Studiedesign C017 [9]. Studien inleddes med en åtta veckor lång baslinjeperiod, följt av en sex veckor lång titreringsperiod då studiedeltagarna stegvis nådde den måldos de randomiserats till. Studien avslutades med en 12 veckor lång underhållsperiod.

EMA bedömde följande effektmått i C017 [8]:

Primärt effektmått

- Graden av respons. Respons definierades som en minst 50 procentig reduktion i anfallsfrekvens i underhållsfasen, jämfört med anfallsfrekvensen vid baslinjen. Anfallstyperna innefattade; fokalt anfall utan medvetandepåverkan (focal aware seizure (FA)), fokalt anfall med medvetandepåverkan (focal impaired awareness seizure (FIA)) samt fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall (focal to bilateral tonic-clonic seizures (FBTC)).

Sekundära effektmått inkluderade bland annat

- Procentuell förändring i anfallsfrekvens i underhållsfasen jämfört med anfallsfrekvensen vid baslinjen. Förändringen beräknades som ett medelvärde per 28-dagarsperiod och innefattade anfallstyperna, FA, FIA och FBTC.
- Andel som uppnår minst 75, 90 eller 100 procents reduktion anfallsfrekvens i underhållsfasen jämfört anfallsfrekvensen vid baslinjen. Anfallstyperna innefattade FA, FIA och FBTC.
- Patientens allmäntillstånd bedömt av den behandlande läkaren mätt med hjälp av "Global Impression of Change" (CGIC) vid besök nio eller när patienten lämnade studien.
- Patientens skattning av sin livskvalitet bedömt med hjälp av "Quality of Life in Epilepsy Questionnaire" (QOLIE-31-P) vid besök tre och nio eller när patienten lämnade studien.

Utfallsmåtten minst 50, 75, 90 och 100 procents respons används i de hälsoekonomiska beräkningarna.

Resultat

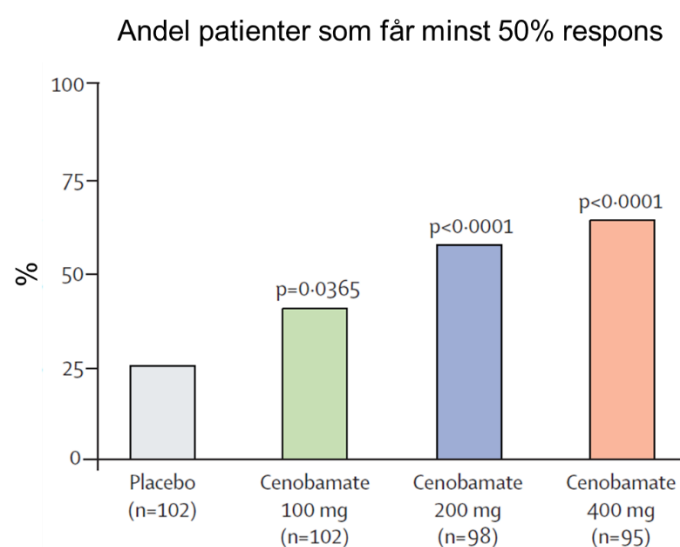
I tabell 6 och figur 3 redovisas det primära effektmåttet i studie C017. Det primära utfallsmåttet definierades som andel patienter som uppvisade minst 50 procent reduktion i anfallsfrekvens under den 12 veckor långa underhållsperioden, jämfört med baslinjen.

Andel studiedeltagare som uppnådde respons i C017 var statistiskt signifikant för alla tre dosgrupper, 100, 200 och 400 mg cenobamat/dag, från baslinjen jämfört med placebo.

Tabell 6. Primärt utfallsmått i C017, andel patienter som uppnådde minst 50 procents respons.

	Placebo	100 mg/dag	200 mg/dag	400 mg/dag
Antal patienter (n)	102	102	98	95
Respons, $\geq 50\%$ n (%)	26 (25.5)	41 (40.2)	55 (56.1)	61 (64.2)
Icke-respons n (%)	76 (74.5)	61 (59.8)	43 (43.9)	34 (35.8)
p-värde vs placebo ¹	-	0.036	<0.001	<0.001

¹ Fisher's exact test



Figur 3. Andel patienter som uppnår det primära utfallsmåttet minst 50 procents respons. Resultatet är statistiskt signifikant för alla tre doser cenobamat [9].

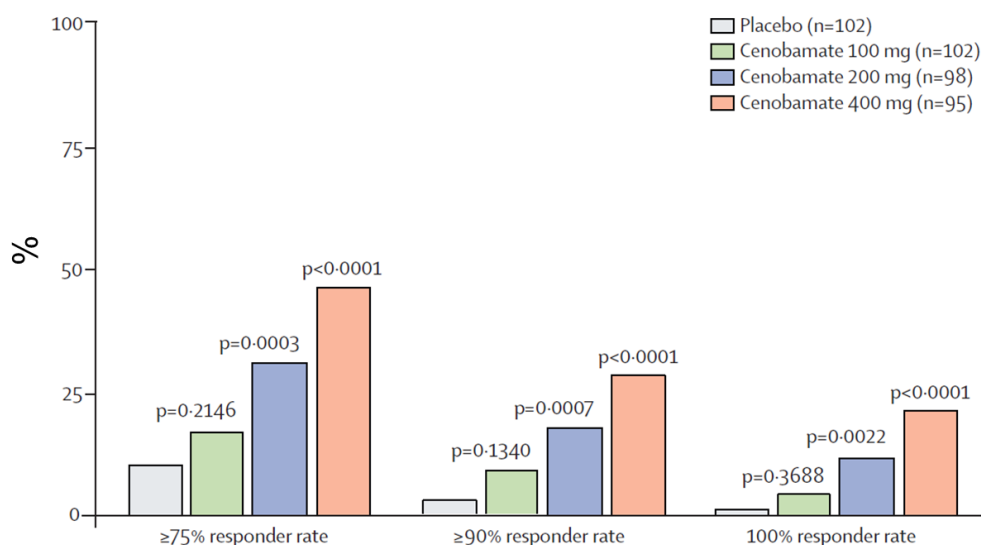
Det sekundära utfallsmåttet mätte hur stor andel av studiedeltagarna som fick en högre grad av anfallsreduktion, tabell 7 och figur 4. Statistisk signifikans nåddes endast för de högre dosgrupperna, 200 mg och 400 mg cenobamat/dag.

Tabell 7. Sekundärt utfallsmått i C017, andel patienter som uppnådde minst 75, 90 eller 100 procents respons.

	Placebo	100 mg/dag	200 mg/dag	400 mg/dag
Antal patienter (n)	102	102	98	95
Respons $\geq 75\%$, n (%)	10 (9,8)	17 (16,7)	28 (28,6)	43 (45,3)
p-värde ¹	-	0,215	0,001	<0,001
Respons $\geq 90\%$, n (%)	3 (2,9)	9 (8,8)	17 (17,3)	27 (28,4)
p-värde ¹	-	0,134	<0,001	<0,001
Respons $\geq 100\%$, n (%)	1 (1,0)	4 (3,9)	11 (11,2)	20 (21,1)
p-värde ¹	-	0,369	0,002	<0,001

¹ Fisher's exact test of the respective cenobamate dose group vs placebo

Andel patienter som får minst 75, 90 och 100% respons



Figur 4. Andel patienter som uppnår de sekundära utfallsmåtten minst 75, 90 och 100 procents respons. Resultatet är statistiskt signifikant för doserna 200 och 400 mg/dag [9].

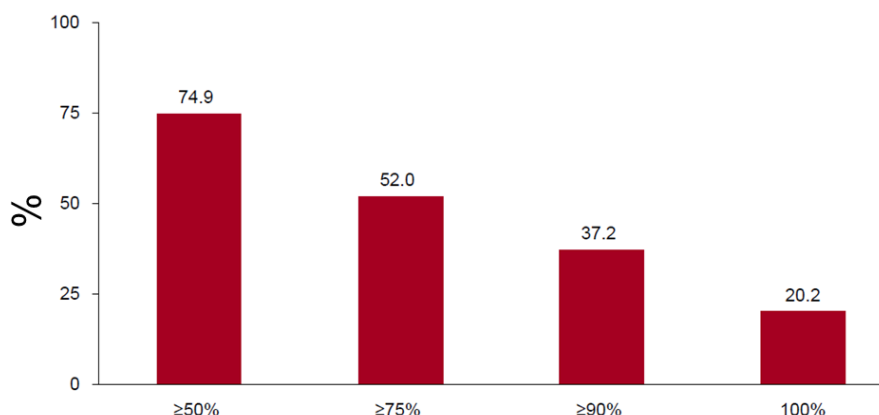
Företaget har även genomfört en tilläggsanalys där de undersökt behandlingseffekten av cenobamat på de olika [-----], tabell 8.

Tabell 8. Tilläggsanalys av resultatet i C017, [-----]

	[-----]		[-----]		[-----]		[-----]	
	Antal patienter, n	Andel respons, n (%)	Antal patienter, n	Andel respons, n (%)	Antal patienter, n	Andel respons, n (%)	Antal patienter, n	Andel respons, n (%)
[-----]								
Respons (≥50%)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Respons (100%)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[-----]								
Respons (≥50%)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Respons (100%)		[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[-----]								
Respons (≥50%)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Respons (100%)	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

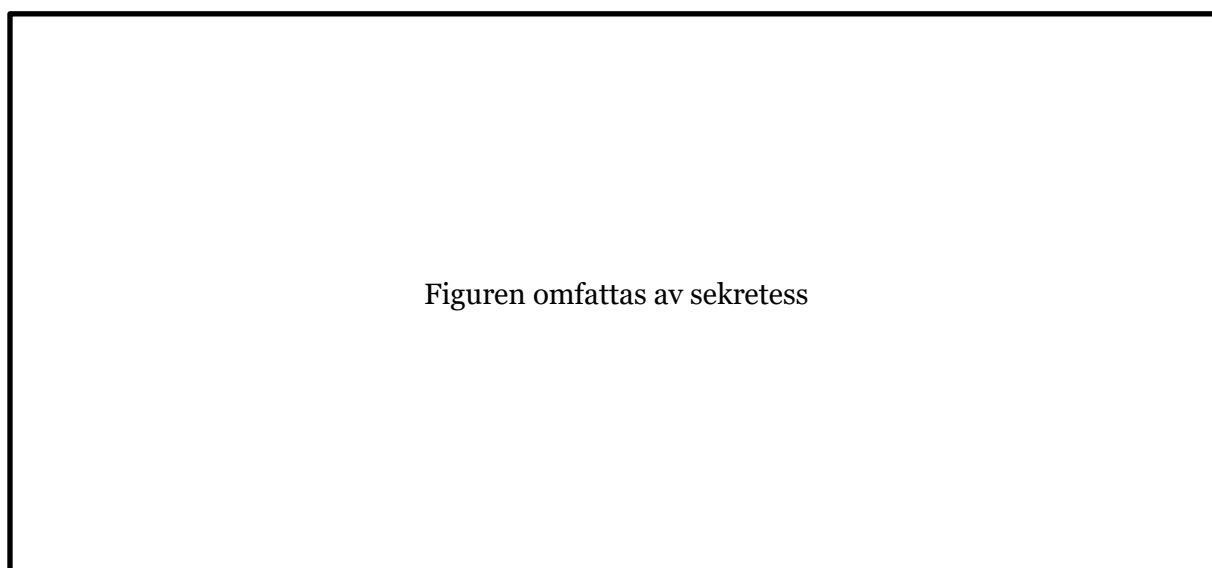
Av deltagarna som slutförde C017 valde 99 procent att fortsätta behandling med cenobamat inom ramen för förlängningsstudien, C017 OLE. Studien analyserades i sexmånadersintervaller. Under intervallet 25–30 månader deltog [-----] av dem som ursprungligen påbörjat förlängningsstudien och av dem hade 74,9 procent minst 50 procents respons. Motsvarande siffror för 75, 90 och 100 procents respons är 52,0, 37, 2 respektive 20,2 procents respons, figur 5.

Andel patienter som får minst 50, 75, 90 och 100%
respons månad 25-30



Figur 5. Andel patienter som får minst 50, 75, 90 och 100 procents respons under den öppna förlängningsstudien, C017 OLE (Klein et al 2020, poster).

Företaget har även kommit in med opublicerade resultat från förlängningsstudien C017 OLE. Resultatet visar att störst andel patienter lämnar studien under första året. Efter både fem och sex år ingår fortfarande [---] av studiedeltagaren i förlängningsstudien, figur 6. Datapunkten vid sex år baseras på endast [---] patienter. Efter fem år ingick [---] av de ursprungligen 355 deltagare, vilket motsvarar [---] procent.



Figur 6. Kaplan-Meier-kurva som visar andel patienter som är kvar i öppna förlängningsstudien under sex år [-----
-----]

Företaget har kommit in med resultat som visar hur stor andel av patienterna som ingår i studien under fem år som upplever olika grad av respons, figur 7. Studien saknar placeboarm och resultatet baseras på den subgrupp patienter som stannar kvar i studien över tid. Värt att notera är att när analysen av anfallsfrihet baseras på [-----] procent anfallsfria, figur 7. När samma analys baseras på sex månader (månad 25–30) är 20,2 procentanfallsfria, figur 5.

Figuren omfattas av sekretess

Figur 7. Andel patienter som får minst 50, 75, 90 och 100 procents respons under den öppna förlängningsstudien, C017 OLE (data on file).

Biverkningar

Nedanstående sammanfattning över biverkningar är hämtad i sin helhet från cenobamats produktresumé [3].

De vanligaste rapporterade biverkningarna var somnolens, yrsel, trötthet och huvudvärk. Andelen deltagare som avbröt behandling på grund av biverkningar i kliniska prövningar var 5%, 6 % och 19 % för patienter som randomiserats till cenobamat i doserna 100 mg/dag, 200 mg/dag respektive 400 mg/dag, jämfört med 3 % hos patienter som randomiserats att erhålla placebo. 400 mg-dosen förknippades med biverkningar i högre utsträckning, särskilt vid samtidig användning med klobazam.

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier anges i tabell 9 efter organsystem (SOC) och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande svårighetsgrad: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 9. Lista över biverkningar [3].

Organsystem	Frekvens	Biverkningar från kliniska prövningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet*
Psykiska störningar	Vanliga	Förvirringstillstånd, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens*, koordinations- och gångsvårigheter*, huvudvärk
	Vanliga	Dysartri, nystagmus, afasi, försämrat minne
Ögon	Vanliga	Diplopi, dimsyn
Magtarmkanalen	Vanliga	Förstoppning, diarré, illamående, kräkningar, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag*
	Sällsynta	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda levervärden

*Grupptermer: **Somnolens:** Somnolens, trötthet, sedering och hypersomni; **Koordinations- och gångsvårigheter:** Yrsel, vertigo, balansrubbling, ataxi, gångstörning och onormal koordination; **Överkänslighet:** Överkänslighet, läkemedelsöverkänslighet, ögonlocksödem; **Utslag:** Utslag, erytematösa utslag, generaliserade utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, morbilliforma utslag, papulösa utslag, pruritiska utslag; **Förhöjda levervärden:** Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda leverenzym, onormal leverfunktion, förhöjda transaminaser.

Företaget visar majoriteten av biverkningarna uppstår under studiens första månader.

DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms)

Tre fall av läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) rapporterades i studierna, varav en med dödlig utgång. DRESS är en livshotande biverkan som kan uppstå när behandling med cenobamat inleds med för hög dos eller titreras för snabbt. I den öppna säkerhetsstudien C021 inleddes behandling med cenobamat med 12,5 mg/dag och titrerades varannan vecka, i stället för varje vecka så som i C017. 1 340 patienter med epilepsi ingick i C021 och inga fall av DRESS rapporterades. Titreringsschemat i produktresumén är baserat på resultatet från C021 [3].

TLV:s diskussion

Baserat på den pivotala studien C017 och den stödjande studien C013 bedömer EMA att cenobamat reducerar antalet epileptiska anfall när det används som tilläggsbehandling hos patienter som har fortsatta anfall trots behandling med minst två antiepileptiska läkemedel [8].

Vidare bedömer EMA att behandlingseffekten av cenobamat är kliniskt relevant, speciellt för patienter med läkemedelsresistent epilepsi. I dosgrupperna 200 och 400 mg/dag uppnådde 11,2 respektive 21,1 procent av deltagarna anfallsfrihet (100 procent respons), vilket är en högre andel än vad som vanligtvis uppmäts för patientgruppen [8].

TLV bedömer att studieresultaten är överförbara till svenska förhållanden och patienter. Som del av sin standardbehandling hade deltagarna i C017 i stor utsträckning läkemedel som används i Sverige och rekommenderas i svenska behandlingsrekommendationer. Inga svenska patienter ingick i C017, men studien visade inte någon skillnad i behandlingseffekt mellan patientgrupper i olika geografiska områden [8]. Studien har genomförts på en patientgrupp som är läkemedelsresistent och där tilläggsbehandling med ytterligare ett antiepileptiskt läkemedel kan övervägas enligt svenska behandlingsrekommendationer.

Den öppna förlängningsstudien C017 OLE visar att behandlingseffekten kan kvarstå i upp till fem år. Studien saknar placeboarm och deltagare som inte fått tillräcklig behandlingseffekt eller fått svårare biverkningar har sannolikt lämnat studien efter fem år. Det medför att deltagarna som är kvar i studien efter fem år inte är representativa för patientgruppen i stort och effektstorleken bör därmed tolkas med försiktighet.

Efter tre år ingick cirka [—] procent av de 355 deltagare som initialt påbörjade förlängningsstudien C017 OLE. Företaget har kommit in med tre studier där studieavbrott för läkemedelsresistent patienter som fått lakosamid som tilläggsbehandling av fokala anfall utvärderats. Resultatet visade att efter tre år var 50,8 procent [12], 52,9 procent [13] och 54,2 procent [14] av deltagarna kvar i respektive studie. Trots att det föreligger skillnader mellan studierna är patienternas baslinjekarakteristiska relativt lik. Resultatet indikerar att patienter som behandlas med cenobamat är mer benägna att fortsätta sin behandling över tid än patienter som behandlas med lakosamid.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att studieresultaten är överförbara till svenska förhållanden och patienter. Studiepopulationen och deras standardbehandling överensstämmer i stor utsträckning med den för läkemedelsresistent, svenska patienter.

I den kliniska placebokontrollerade studien C017 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.

Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas direkt jämförande studier mellan cenobamat och andra antiepileptiska tilläggsbehandlingar. För att förstå behandlingseffekten av cenobamat i jämförelse med andra tilläggsbehandlingar har företaget genomfört flera indirekta jämförelser. Jämförelserna baseras på randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier identifierade genom en systematisk litteraturöversikt. Översikten inkluderar studier där effekten av brivaracetam, eslikarbazepin, lakosamid och perampnel utvärderades som tilläggsbehandling av läkemedelsresistent epilepsi med fokal anfallsstart hos personer från 16 år. Studier publicerade mellan 1999 och oktober 2020 ingår i litteraturöversikten.

I och med att TLV bedömer att lakosamid utgör ett av de relevanta jämförelsealternativen till cenobamat beskrivs huvudsakligen jämförelserna mellan lakosamid och cenobamat nedan.

Litteraturöversikten identifierade fyra relevanta randomiserade, placebokontrollerade studier av lakosamid, tabell 10. Företaget bedömde att baslinjekarakteristika (exempelvis ålder, kön, sjukdomens svårighetsgrad, tid från insjuknande samt användning av antiepileptiska läkemedel) och studiedesign var tillräckligt lika i studierna för att genomföra indirekta jämförelser mellan dem.

Företaget bedömde kvaliteten av de fyra lakosamidstudierna avseende risk för bias. Studien av [-----]. [15] ansågs ha medelhög risk för bias ("some concerns") då viss information kring randomiseringsprocessen saknades, tabell 10. Övriga studier bedömdes ha låg risk för bias.

Tabell 10. Lakosamidstudierna i de indirekta jämförelserna och deras risk för bias.

Studienummer	Publikation	Risk för bias (låg, medel eller hög)
[-----]	[-----]	Låg
[-----]	[-----]	Medel
[-----]	[-----]	Låg
[-----]	[-----]	Låg

Företaget har genomfört indirekta jämförelser dels som nätverksmetaanalyser (NMA), dels som Bucheranalyser. För båda jämförelserna har resultaten från de ingående studierna sammanvägts både med fixed effects model och random effects model. Med random effects model viktas små, avvikande studier tyngre än med fixed effects model.

I företagets grundscenario har resultat från NMA-analysen sammanvägda med random effects model används. I och med att Bucheranalyser generellt sett har högre statistisk styrka har TLV valt att även granska Bucheranalyserna.

För samtliga analyser skapades en aktiv arm i vilken underhållsdoserna av lakosamid slogs samman. Endast doser rekommenderade i lakosamids produktresumé inkluderades i analysen. De parametrar som jämförts mellan behandling med cenobamat och behandling med lakosamid är:

- Andel som får minst 50 procents respons
- Andel som blir anfallsfria
- Andel som får minst en TEAE
- Andel som får minst en TEAE som leder till studieavbrott

Företaget har utvärderat de ingående studierna för statistisk heterogenitet avseende effektstorlek i jämförelserna mot placebo. Ingen statistisk signifikant heterogenitet avseende effektstorlek identifierades mellan lakosamidstudierna som ingick i de indirekta jämförelserna. Då inga direkt jämförande studier mellan aktiva behandlingar ingick i nätverket har inkonsistens inte utvärderats.

Oddsquoter presenteras både för de enskilda laksoamidstudierna och för studierna när resultatet från dem sammanvägs med fixed effects model och med random effects model. Även relativ risk har beräknats. Företaget använder den relativa risken för att beräkna övergångssannolikheter i den hälsoekonomiska modellen.

I tabell 11 redovisas siffrorna från studie C017 som använts för att beräkna oddsquoter och relativ risk. Resultaten från behandlingsarmarna 200 mg/dag och 400 mg/dag har slagits samman.

- Oddsquot:
Oddsset att få minst 50% respons i behandlingsarmen / Oddsset att få minst 50% respons i placeboarmen
- Relativ risk eller riskquot:
Andel som fått minst 50% respons i behandlingsarmen / Andel som få minst 50% respons i placeboarmen

Tabell 11. Oddsquoter och relativ risk i studie C017 [9], för parametrarna utvärderade i indirekta jämförelsen.

	Krauss et al (2019)	Cenobamat	Placebo	Oddsquot	Relativ risk
Andel som får minst 50 procent respons	Tabellen omfattas av sekretess				
Andel som blir anfallsfria					
Andel som får minst en TEAE*					
Andel som får minst en TEAE som leder till studieavbrott					

*TEAE=treatment emerged adverse event. Biverkan orsakad av behandlingen.

Oddsquoter från de enskilda studierna används för att beräkna oddsquoterna i den indirekta jämförelsen. Tabell 12 redovisar oddsquoten för att få minst 50 procent respons efter behandling med lakosamid jämfört med cenobamat. Siffrorna baseras på företagets Bucheranalys och i jämförelsen mot lakosamid är en oddsquot under ett är till fördel för cenobamat. Bucheranalysen ger en oddsquot på [---] med både fixed effects model och random effects model. Resultatet innebär en statistiskt signifikant större sannolikhet att få minst 50 procent respons av behandling med cenobamat än med lakosamid. Motsvarande oddsquot i NMA-analysen är också [---] men i den analysen är oddsquoten statistiskt signifikant bara med fixed effects model.

Tabell 12. Oddskvoter för minst 50 procent respons beräknad med Bucheranalys.

	Utvärderad parameter	Lakosamid	Placebo	Oddskvot
[-----] [16]	Fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
[-----] [15]	Fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
[-----] [17]	Fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
[-----] [18]	Fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått ≥50% respons (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
Oddskvot Lakosamid / Cenobamat				
Sammanvägd effekt	Fixed effects model (95% CI)	[-----]	[-----]	[-----]
	Random effects model (95% CI)	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 13 redovisas oddskvoten för att bli anfallsfri efter behandling med lakosamid jämfört med cenobamat. Siffrorna baseras på företagets Bucheranalys och en oddskvot under ett är till fördel för cenobamat. Bucheranalysen ger en oddskvot på [--] med fixed effects model och en oddskvot på [--] med random effects model. Oddskvoterna är inte statistiskt signifikanta vilket innebär att sannolikheten att bli anfallsfri efter behandling med cenobamat inte skiljer sig statistiskt från sannolikheten att bli anfallsfri efter behandling med lakosamid. Motsvarande oddskvot för NMA-analysen är [--] både med fixed och random effects model, oddskvoterna är inte statistiskt signifikanta.

I analysen nedan har företaget justerat de nätverk där en händelse inträffat noll gånger. Att en händelse inträffat noll gånger innebär i studierna nedan att ingen deltagare i placeboarmen blivit anfallsfri. Det har skett i tre av de fyra ingående studierna. En faktor 0,5 har då adderats till samtliga armar, tabell 13. Tillvägagångssättet har stöd i litteraturen.

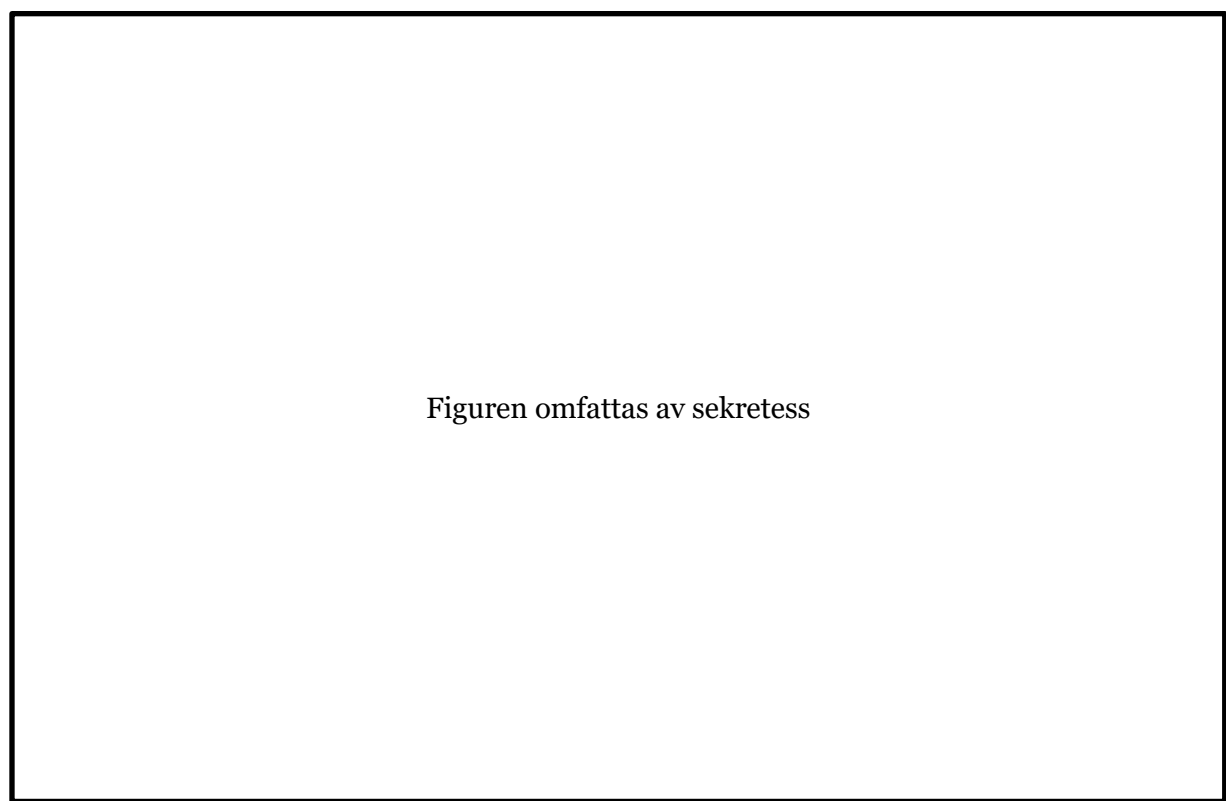
Tabell 13. Oddskvoter för anfallsfrihet beräknade med Bucheranalys.

	Utvärderad parameter	Lakosamid	Placebo	Oddskvot
[-----]	Fått anfallsfrihet(n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått anfallsfrihet (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
[-----]	Fått anfallsfrihet(n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått anfallsfrihet (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
[-----]	Fått anfallsfrihet(n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått anfallsfrihet (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
[-----]	Fått anfallsfrihet(n)	[--]	[--]	[-----]
	Ej fått anfallsfrihet (n)	[--]	[--]	
	Patienter totalt (N)	[--]	[--]	
Oddskvot Lakosamid / Cenobamat				
Sammanvägd effekt	Fixed effects model (95% CI)	[-----]	[-----]	[-----]
	Random effects model (95% CI)	[-----]	[-----]	[-----]

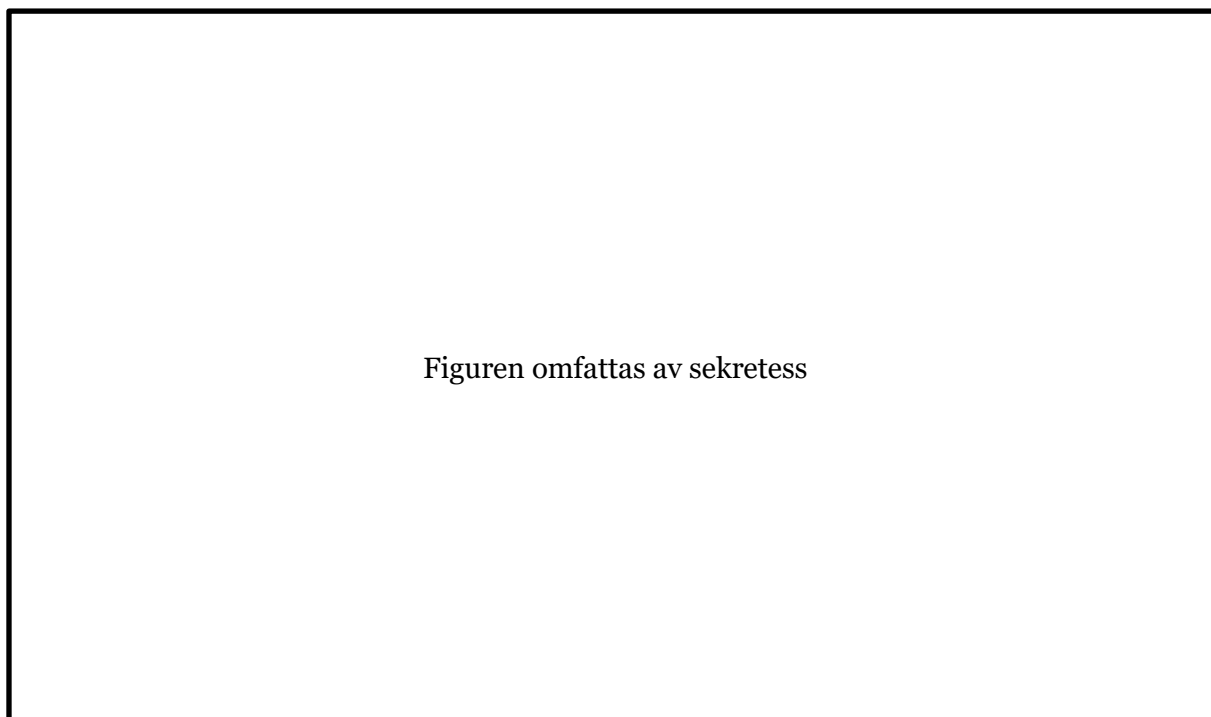
Tabell 14 och 15 nedan är hämtade direkt från företagets ansökan. De sammanfattar oddskvoterna beräknade med både NMA-analysen (tabell 14) och Bucheranalysen (tabell 15) för de fyra tilläggsbehandlingarna brivaracetam, eslikarbazepin, lakosamid och perampanel. Företaget har även genomfört analyser där de slår samman resultaten från de fyra tilläggsbehandlingarna ("pooled 3rd gen ASM") och jämför med cenobamat. Oddskvoter under ett är till fördel för cenobamat.

Statistisk signifikans jämfört med de andra tilläggsbehandlingarna [-----]. I Bucheranalysen [-----] händelsen minst 50 procents respons [----] för random effects och fixed effects model. För de sammanvägda resultatet från de fyra tilläggsbehandlingarna är resultatet för händelsen minst 50 respons [-----]. Cenobamat är statistisk signifikant jämfört med placebo avseende alla fyra utvärderade paramaterar.

Tabell 14. Sammanfattning av resultaten från NMA-analysen. Värden i fet text är statistiskt signifikanta.



Tabell 15. Sammanfattning av resultaten från Bucheranalysen. Värden i fet text är statistiskt signifikanta.



TLV:s diskussion

Inom ramen för de indirekta jämförelserna har företaget jämfört behandlingseffekten av cenobamat och lakosamid som tilläggsbehandling av fokala epileptiska anfall hos läkemedelsresistenta patienter. Företaget har genomfört både en NMA-analys och en Bucheranalys och resultatet från NMA-analysen används i de hälsoekonomiska beräkningarna.

Av de fyra studier på lakosamid som ingår i de indirekta jämförelserna är studien av [-----] genomförd på japanska och kinesiska patienter [16]. Därmed är det osäkert om resultaten är representativa för en svensk patientpopulation. TLV noterar dock att det finns studier som påvisat att den farmakokinetiska profilen av lakosamid är konsekvent för asiatiska och kaukasiska studiedeltagare [16]. I och med att resultatet i studien av Hong et al har relativt stor spridning viktas studien lägre i sammanslagningen och får på så vis mindre genomslag. Sammantaget anser TLV att risken är liten för att studien av Hong et al medför att resultatet av indirekta jämförelserna är missvisande.

Företagets slutsats av den indirekta jämförelsen är att sannolikheten att uppnå minst 50 procent respons efter behandling med cenobamat är statistiskt signifikant större än efter behandling med lakosamid. Ingen statistiskt signifikant skillnad föreligger mellan läkemedlen avseende sannolikheten att uppnå anfallsfrihet. Skillnaden i resultat mellan de olika indirekta jämförelserna är små.

EMA noterar att behandling med cenobamat medfört en högre andel anfallsfria patienter än vad som vanligtvis uppnås för tilläggsbehandlingar av fokala anfall hos läkemedelsresistenta patienter [8]. Slutsats stöds av SBU: rapport som visar att antiepileptisk tilläggsbehandling endast ledde till anfallsfrihet hos cirka tre procent av läkemedelsresistenta patienter med fokala anfall [5]. Företagets indirekta jämförelse visar dock att sannolikheten att uppnå anfallsfrihet efter behandling med cenobamat inte är statistiskt signifikant större än efter behandling med lakosamid.

TLV:s bedömning: Enligt företagets indirekta jämförelser 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. NMA-analysen och Bucheranalysen resulterar i liknande svar.

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.

2 Hälsoekonomi

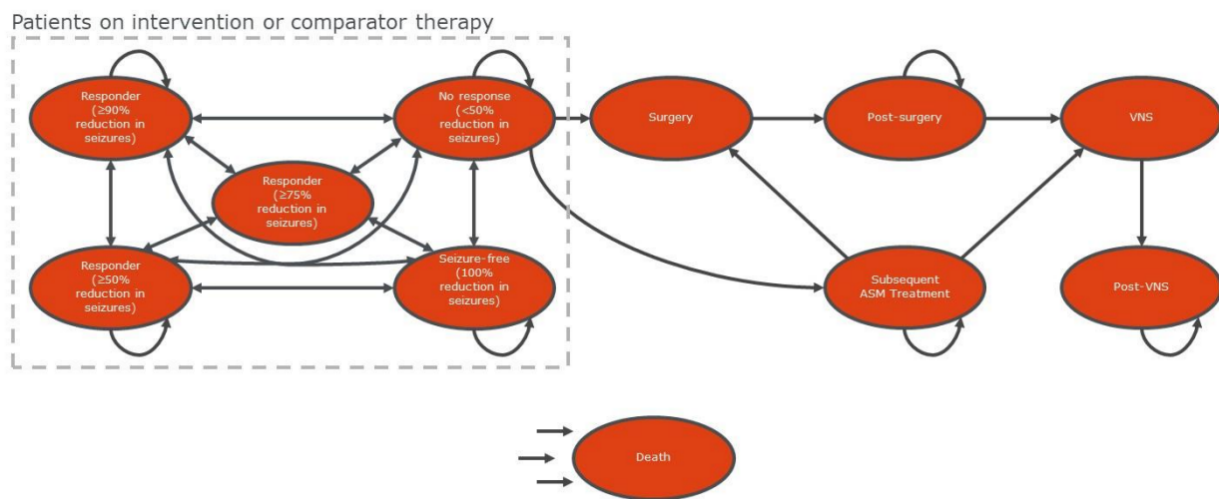
TLV bedömer att zonisamid och Vimpat (lakosamid) utgör relevanta jämförelsealternativ till Ontozry (cenobamat), se avsnitt 1.3.2 *Jämförelsealternativ*. Företaget har kommit in med fyra hälsoekonomiska analyser jämförande Ontozry med Fycompa (perampanel), Briviact (brivaracetam), Zebinix (eslikarbazepinacetat) och Vimpat. TLV redovisar företagets hälsoekonomiska analys mot Vimpat. Företaget har använt den hälsoekonomiska modellen mot Vimpat för att ta fram en hälsoekonomisk jämförelse mellan Ontozry och Zonisamide Teva (zonisamid), se avsnitt 3.2.

Företagets analys mot Vimpat baseras på en Markovmodell med en livstidshorisont (60 år) och 28-dagarscykler där halvcykelkorrigering tillämpas. Patientkaraktäristika hämtas från baslinjen i studien CO17 där den genomsnittliga åldern var 40 år och 51 procent bestod av män. Kostnader och hälsorelaterad livskvalitet diskonteras med tre procent årligen.

Företagets modell innehåller 11 hälsotillstånd och har för avsikt att spegla hur patienter rör sig mellan olika hälsotillstånd beroende på effekten av behandling med Ontozry eller Vimpat, se Figur 1. Alla patienter går in i hälsotillståndet "No response" (<50% anfallsreduktion) där de påbörjar behandling med antingen Ontozry eller Vimpat. Beroende på grad av respons på behandling rör sig patienter mellan hälsotillstånden "Responder" där de kategoriseras enligt grad av anfallsreduktion; $\geq 50\%$ anfallsreduktion, $\geq 75\%$ anfallsreduktion, $\geq 90\%$ anfallsreduktion. Patienter kan även gå till hälsotillståndet "Seizure-free" vilket innebär 100% anfallsreduktion. De patienter som avbryter behandling med Ontozry eller Vimpat går in i hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment" där de behandlas med kombinationer av andra läkemedel. Patienter kan lämna detta hälsotillstånd om de opereras ("Surgery") eller behandlas med vagusnervstimulering ("VNS"), övriga patienter kvarstår i hälsotillståndet fram till slutet av modellens tids-horisont eller död.

Patienter som opereras övergår till hälsotillståndet "Surgery" och stannar där under en modellcykel. Därefter övergår patienterna till "Post-surgery" där de förblir fram till död. Likaså, patienter som behandlas med VNS övergår till "VNS" i en modellcykel, därefter till "Post-VNS" fram till död.

Figur 1. Struktur för företagets hälsoekonomiska modell.



Abbreviations: ASM, antiseizure medicine; VNS, vagus nerve stimulation.

*Responder health states have an upper bound such states are mutually exclusive e.g. the responder $\geq 90\%$ must also be $< 100\%$

TLV:s diskussion

Eftersom epilepsi är ett kroniskt tillstånd är det passande att anta ett livstidsperspektiv i vilka hälsoeffekter och kostnader fångas. TLV anser dock att det är osäkert huruvida patienter faktiskt kvarstår på behandling med just Ontozry eller Vimpat under hela livstiden. Enligt TLV:s

kliniska expert är det sannolikt att andra läkemedelsalternativ tillkommer efter 10–20 år. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur resultatet av analysen påverkas av en kortare tidshorisont.

Det primära effektmåttet från de kliniska studierna används för att definiera hälsostadierna som fångar reduktion av anfall. Populationen i analysen anses vara representativ för den svenska populationen vuxna patienter med epilepsi.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen reflekterar sjukdomsförloppen för vuxna patienter med epilepsi.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

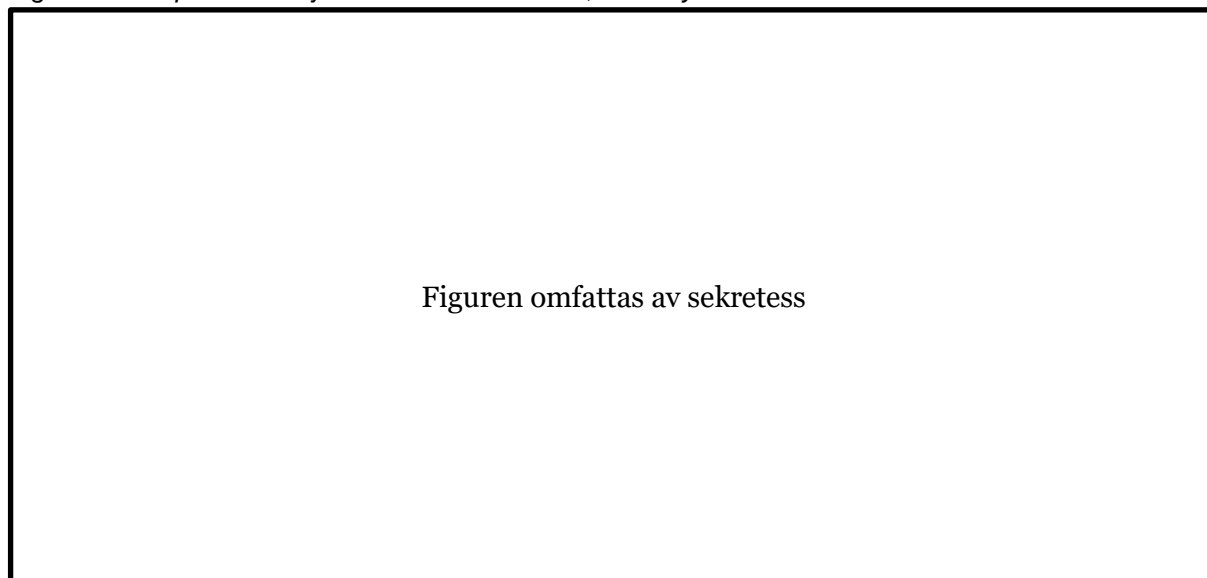
Behandlingseffekt (sannolikhet för respons), Ontozry

Det primära effektmått som inkluderas i analysen och driver resultatet är grad av respons på behandling (se avsnitt 1.4.1). Företaget modellerar den kliniska effekten genom att patienter rör sig mellan olika hälsotillstånd beroende på patienternas responsgrad, se Figur 2. Grad av respons per modellcykel beräknar företaget genom att ta fram minskningen av anfall de senaste 28 dagarna (en modellcykel) och jämföra med antal anfall patienten hade under baslinjeperioden.

Klinisk effekt för Ontozry hämtas från studien C017 som pågick under 18 veckor. Dess resultat extrapoleras över patientens resterande livstid (60 år). Studien inkluderade två måldoser för underhållsbehandling, 200 mg och 400 mg. Båda studiearmarna inkluderas i den kliniska effekt som företaget använder i sin hälsoekonomiska analys.

Övergångssannolikheter för patienter behandlade med Ontozry i modellens första fem cykler hämtas från C017-studien. Övergångssannolikheter från cykel 6 och framåt baseras på extrapoleringar av genomsnittlig övergångssannolikhet i cyklerna 3–5.

Figur 2. Antal patienter i sjukdomsstadier över tid, Ontozry.



Behandlingseffekt (sannolikhet för respons), Vimpat

Företaget har gjort en indirekt jämförelse (se avsnitt 1.4.2) för att få fram den kliniska effekten för Vimpat. Oddskvoter från regressionsmodeller (random effects models) informerade om den kliniska effekten för Vimpat. Effekt av behandling definierades som en reduktion av epileptiska anfall efter tre månader. Utfall som inkluderades i den indirekta jämförelsen var andel

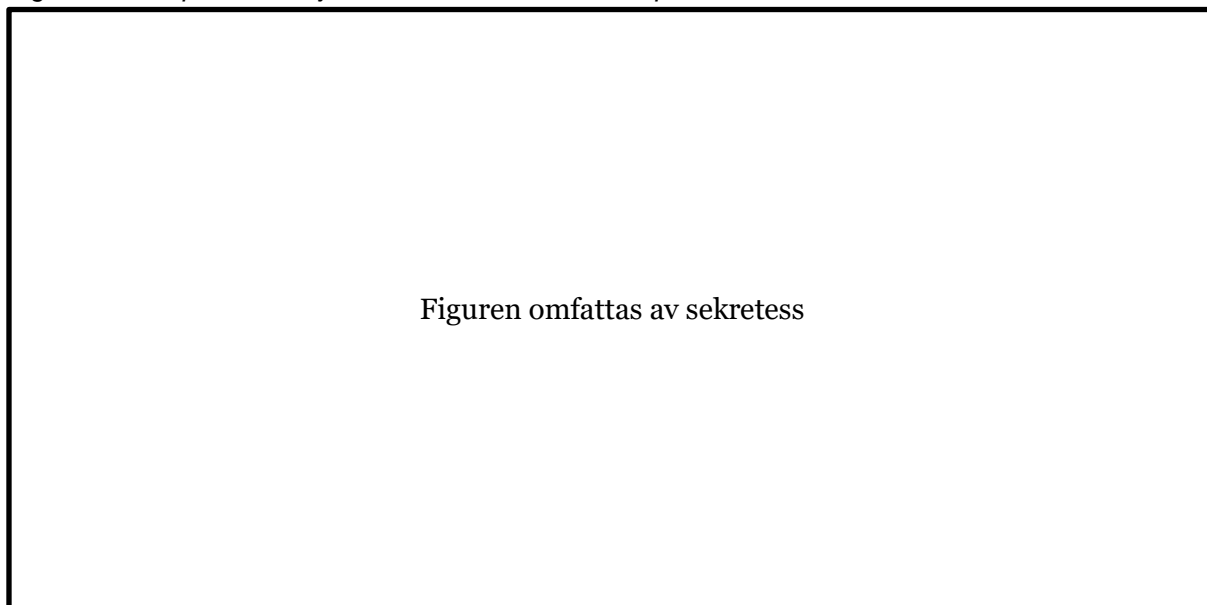
som får minst 50 procents reduktion i anfallsfrekvensen och andel patienter som uppnår 100 procents reduktion i anfallsfrekvens, se Tabell 1. En oddskvot med värdet "1" innebär att händelsen är lika sannolik i båda grupperna. Att oddskvoterna i Tabell 1 är [-----].

För att skapa övergångsmatriser även för Vimpat, konverterades oddskvoterna till relativa risker (sannolikhet för respons). De relativa riskerna applicerades sedan på andelen patienter som svarade på behandling i den kliniska studien för Ontozry. Från dessa värden skapar företaget övergångar mellan hälsotillstånden i modellen för jämförelsearmen, se Figur 3. Oddskvoten, och i förlängningen den relativa risken, för minst 50 procent reduktion i anfallsfrekvensen används för övergångar mellan alla hälsotillstånd som inte leder till anfallsfrihet och kallas i underlaget för "oddkvot för respons". Oddskvoten för patienter med 100 procent reduktion i anfallsfrekvens kallas i underlaget för "oddkvot för anfallsfrihet".

Tabell 1. Oddskvoter för Vimpat relativt Ontozry.

Utfall	Oddskvot
Oddskvot för respons, $\geq 50\%$ reduktion i anfallsfrekvens	[---]
Oddskvot för anfallsfrihet, 100% reduktion i anfallsfrekvens	[---]

Figur 3. Andel patienter i sjukdomsstadier över tid, Vimpat



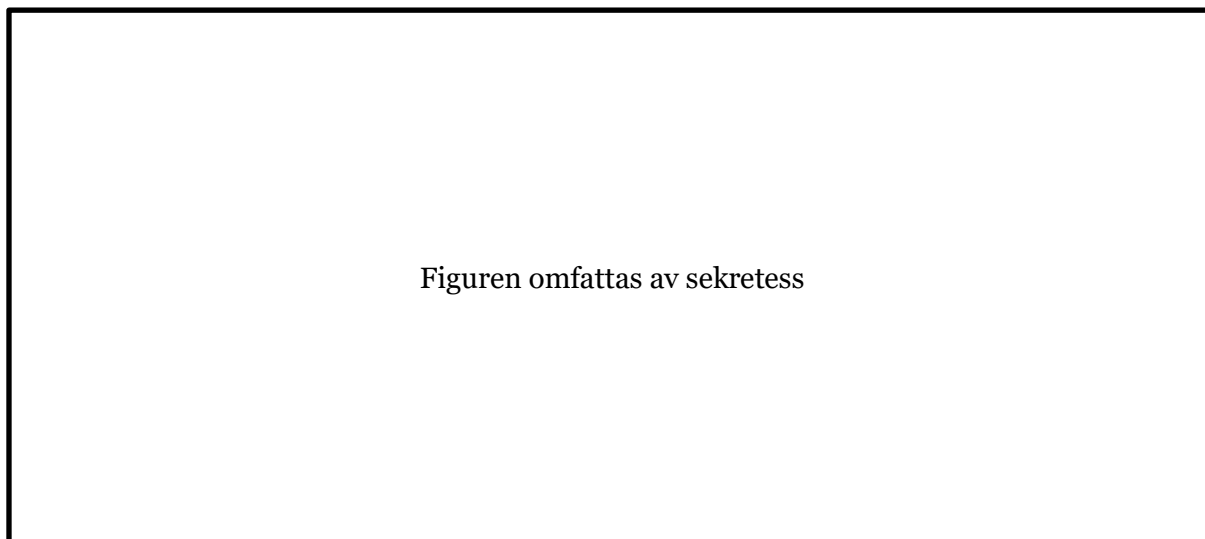
Tid till behandlingsavbrott (TTD)

Företaget har anpassat sannolikhetsfördelningar till underliggande Kaplan Meier (KM)-estimat för att estimeras TTD över modellens tidshorisont. Data för KM-kurvan hämtar företaget från studierna C017, C017 OLE och C021. I C017 OLE var [---] procent kvar på behandling med Ontozry efter fem år, i C017 var cirka [---] procent av patienter kvar på behandling efter två år och i C021 var [---] procent kvar på behandling efter tre år. Enligt företagets sammanvägning av studierna kvarstår [---] procent av patienter på behandling efter fem år.

De sannolikhetsfördelningar som kan användas i företagets underlag är Weibull, exponentiell, log-normal, log-logistisk, gamma och Gompertz. Företaget har utvärderat vilken parametrisk fördelning som är bäst lämpad att använda med statistiska tester som studerar anpassning till underliggande KM-data (Akaike information criterion (AIC)/Bayesian information criterion (BIC)), visuell inspektion och med en klinisk bedömning av rimligheten i resultaten. Den fördelning som uppvisar lägst värde i testerna AIC och BIC är Gammafördelningen. Företaget menar även att kliniska experter bedömt att Gammafördelning speglar klinisk verklighet bäst.

Företaget har tagit fram kurvor som visar hur stor andel av patienterna som över tid avbryter behandling med Ontozry och Vimpat, se Figur 4. Data för TTD i jämförelsearmen baseras på Rosenfeld et al (2014) [12] och skapades genom att företaget tog fram en naiv hasardkvot baserad på Rosenfeld et al (2014) [12] och den kliniska studien för Ontozry. Hasardkvot för Vimpat TTD relativt Ontozry är [---]. Företaget använder Gammafördelning för TTD.

Figur 4. Tid till behandlingsavbrott för Ontozry respektive Vimpat, Gammafördelning



Figuren omfattas av sekretess

Övergångssannolikheter för patienter i hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment"

Företaget har modellerat de patienter som avslutar behandling med Ontozry eller Vimpat och går över till annan behandling. Företaget modellerar sannolikheten att dessa patienter får invasiv behandling (VNS eller kirurgi), sannolikhet för olika grader av respons efter VNS eller kirurgi samt mortalitet efter invasiv behandling. Övriga patienter i hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment", de som inte får invasiv behandling, tillskrivs en oddskvot på 1,73. Oddskvoten uppskattar sannolikheten att förbli behandlingsresistent med det behandlingsalternativ man har i "Subsequent ASM treatment" jämfört med den behandling man hade innan patienten övergick till detta hälsotillstånd (Ontozry eller Vimpat). Tabell 2 sammanfattar övergångssannolikheter för hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment". Källor för antaganden är kliniska experter eller litteratur.

Tabell 2. Övergångssannolikheter för patienter i hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment"

Kliniskt effektmått	Kirurgi	VSN	Källa
Andel patienter som övergår till kirurgi eller VNS	[---]	[---]	Kliniska experter
Andel patienter som dör efter kirurgi eller VNS	0,86%	0,97%	Sperling et al (2016) [19] och Granbichler et al (2015) [20]
Andel patienter per cykel som uppnår $\geq 50\%$ till $< 100\%$ respons	5,20%	59%	Picot et al (2016) [21] och Hamilton et al (2018) [22]
Andel patienter per cykel som blir anfallsfria	69%	6%	Picot et al (2016) [21] och Hamilton et al (2018) [22]
Oddsquot för resterande patienter i hälsotillståndet ASM relativt nuvarande behandling		1,73	Chen et al (2018) [23]

Övriga effektmått

Företaget antar att patienter som upplever anfall har en högre mortalitetsrisk än patienter som inte får epileptiska anfall. Företaget popularar modellen med hasardkvoter från Trinka et al (2013) [24] där det framgår att hasardkvoten för patienter som inte får anfall uppgår till 1,6, motsvarande värde för patienter som får anfall är 2,4.

Sannolikheten för biverkningar för patienter behandlade med Ontozry under titreringsfasen hämtar företaget från studien Co21 och för underhållsfasen från Co17. Oddsratio för biverkningar hämtas från resultatet av den indirekta jämförelsen och uppgår till [---]. Se Bilaga 2 för sammanställning av sannolikheter för biverkningar i respektive behandlingsarm.

TLV:s diskussion

Behandlingseffekt (sannolikhet för respons), Ontozry och Vimpat

Data för klinisk effekt för Ontozry finns fram till cykel fem i analysen, vilket motsvarar 20 veckor, från cykel sex och framåt saknas data. Företaget antar kvarvarande effekt så länge patienten står på behandling med Ontozry eller jämförelsealternativet. TLV bedömer att storleken på effektfördelarna med behandling av Ontozry är förknippad med osäkerhet. Företaget menar att, efter dostitretingen, ökar patienternas respons på behandling för varje cykel vilket rättfärdigar extrapoleringen av övergångsmatriserna över modellens tidshorisont och ett antagande om konstanta oddskvoter.

Då oddskvoten för anfallsfrihet inte är statistiskt signifikant justerar TLV oddskvoten till 1 i TLV:s grundscenario, effekten på anfallsfrihet för Ontozry och Vimpat antas därmed vara jämförbar. TLV gör denna konservativa justering då analysen överlag omfattas av osäkerheter och en konservativ ansats är rimlig. Oddskvoten som företaget använder inkluderas som känslighetsanalys.

Oddskvoten och i förlängningen övergångssannolikheterna för patienter med respons men inte anfallsfrihet kvarstår dock som osäkra. Antagandet om extrapolering över 60 år saknar stöd i data från kliniska prövningar. TLV:s kliniska expert bedömer att det är rimligt att anta att den uppmätta effekten för Ontozry kvarstår i upp till tre år, men att det är svårt att prediktera längre än 5–10 år ur ett medicinskt och biologiskt perspektiv. Experten bedömer emellertid att det finns en större säkerhet i antaganden om bibehållen behandlingseffekt för lakosamid då det finns mer långtidsdata för lakosamid. Dock är effektskillnaden mellan de två läkemedlen osäker över ett längre tidsperspektiv.

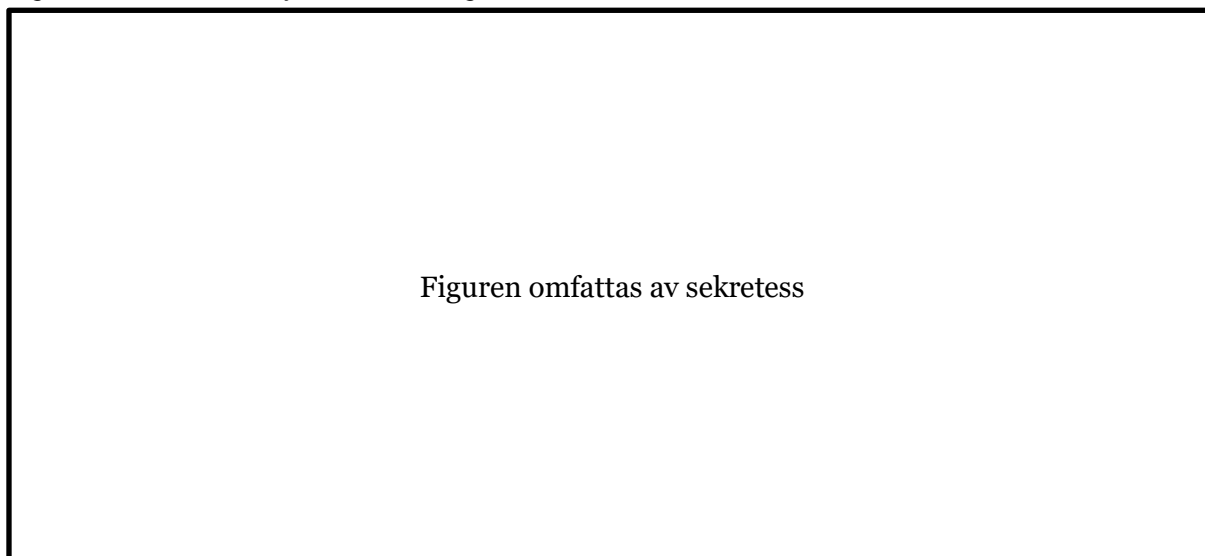
På basis av expertens utlåtande och då analysen präglas av osäkerhet avseende effektskillnaden mellan läkemedlen begärde TLV in en komplettering av företagets hälsoekonomiska modell där en justering av oddskvoten för respons möjliggörs var tredje år fram till tidshorisontens slut. Enligt TLV:s kliniska expert är det sannolikt att andra läkemedelsalternativ tillkommer efter 10–20 år. TLV antar därför i TLV:s grundscenario att tiden till dess att Ontozry och Vimpat kan bedömas vara likvärda är 21 år.

Tid till behandlingsavbrott

Företaget uppskattar TTD (time to treatment discontinuation) för Vimpat från Rosenfeld et al (2014) [12]. TLV noterar att cirka en tredjedel av patienterna i studien får en högre dos (600–800 mg/dag) än den rekommenderade i produktresumén (200–400 mg/dag). TLV bedömer att detta ökar osäkerheten avseende benägenheten att avsluta behandling då en högre dos kan öka risken för biverkningar, vilket kan påverka andelen patienter som avbryter behandling. TLV bedömer emellertid med hjälp av känslighetsanalyser att hasardkvoten vad avser behandlingsavbrott mellan Vimpat och Ontozry inte påverkar resultatet i stor utsträckning.

Val av statistisk fördelning för TTD har viss påverkan på resultatet av analysen. I Figur 5 redovisas fördelningar som möjliggörs i analysen. Man kan tydligt se att exponential- och gomperzfördelning inte överensstämmer med KM-estimatet.

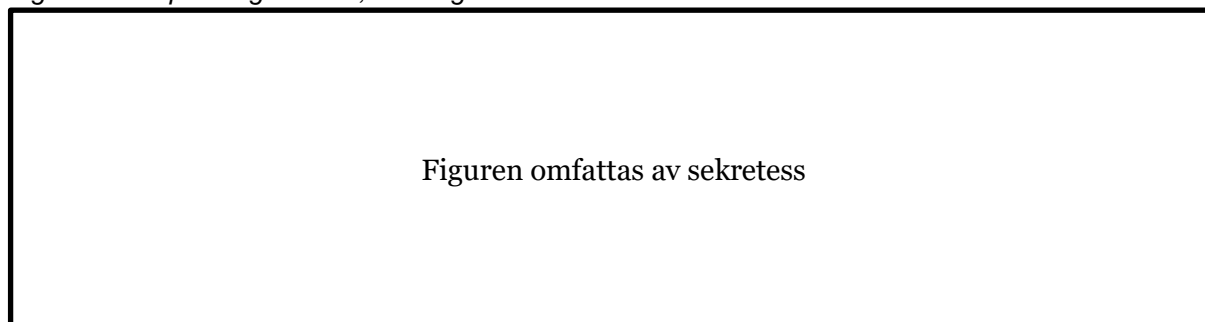
Figur 5. TTD för Ontozry, alla fördelningar



Enligt TLV:s kliniska expert kan man räkna med att cirka 50 procent av patienterna avslutar behandling efter fem års tid. Patienter avbryter behandling av flera skäl, exempelvis biverkningar som framträder efter längre tids användning, biverkningar som fanns med tidigt men som efter en längre period upplevs som oacceptabla, att den initialt upplevda effekten på anfallsfrekvens inte visar sig hålla i efter en längre period (att anfallsfrekvensen närmar sig den man hade innan), att även om man upplever en effekt på anfallsfrekvens så är den fortfarande inte tillräcklig och därför går vidare till andra läkemedel eller epilepsikirurgi.

TLV bedömer att det råder osäkerhet kring hur extrapolering av TTD kan förväntas se ut men bedömer utifrån visuell inspektion och på basis av information från TLV:s kliniska expert att extrapolering av TTD med hjälp av log-logistisk fördelning kan anses rimlig. Detta då log-logistisk och Weibullkurvorna ligger närmast 50 procent vid år 5 men då log-logistisk fördelning genererar något mer konservativa resultat än Weibullfördelning, och då analysen omfattas av osäkerheter, anser TLV att en mer konservativ ansats är rimlig. Bedömningen är i linje med TLV:s tidigare bedömningar (dnr 3108/2020). TLV använder log-logistisk fördelning i TLV:s grundscenari, men inkluderar Weibull, lognormal- och gammafördelningar i känslighetsanalyser. I Figur 6 visas TTD-kurvor extrapolerade med log-logistisk fördelning för Ontozry och jämförelsearmen.

Figur 6. Extrapolering av TTD, TLV:s grundscenari



Övergångssannolikheter för patienter i hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment"

TLV har granskat publikationerna som företaget baserar antaganden på och bedömer att vissa baseras delvis på gamla data (bland annat från 1986), att det är osäkert hur översättbara parametrarna är till svenska förhållanden (bland annat studier från USA) och att patientgrupperna delvis är ofullständigt beskrivna. TLV bedömer att hälsotillståndet

”*Subsequent ASM treatment*” överlag präglas av hög osäkerhet och testar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas om respektive övergångssannolikheter associerade med hälsotillståndet antingen ökar eller minskar med 20 procent beroende på vad som är mest konservativt. Till exempel testar TLV i känslighetsanalyser om mortaliteten är 20 procent lägre och om sannolikhet för respons är 20 procent högre.

Övriga effektmått

I maj 2018 publicerade SBU rapporten ”Diagnostik och behandling av epilepsi” där konsekvenser vid epilepsi lyfts [5]. I rapporten står att ”...vissa anfallstyper medför en ökad risk för fysiska skador inklusive drunkningstillbud. Personer med epilepsi har också en förhöjd mortalitet (dödlighet), två till tre gånger högre än förväntat. Den som har epilepsi utan påvisad underliggande orsak har beräknats ha en förkortning av förväntad livslängd med två år. För den som har epilepsi med känd underliggande orsak har förkortningen av beräknad livslängd uppskattats till upp till tio år. Denna skillnad avspeglar att den skada eller sjukdom som orsakar epilepsin (t.ex. medfödd hjärnskada, stroke eller hjärntumör) i sig bidrar till ökad dödlighet. Men den som har epilepsi kan också avlida i samband med anfall”.

TLV bedömer att det är rimligt att anta att mortalitet ökar ju fler anfall man upplever men att rimligheten i hasardkvoterna 1,6 och 2,4 är osäker. En hasardkvot på 2 innebär att det är dubbelt så stor risk per tidsenhet att avlida för den ena gruppen jämfört med den andra. TLV testar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas om hasardkvoterna vore 20 procent högre eller lägre för respektive patientgrupp, detta har dock liten påverkan på resultatet.

TLV bedömer att cenobamat ger mer biverkningar än jämförelsealternativet. Det är emellertid svårt att avgöra rimligheten i oddskvoten [---]. I TLV:s känslighetsanalyser redovisas hur resultaten påverkas om oddskvoten för biverkningar vore högre eller lägre, TLV konstaterar att även biverkningar har liten påverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det råder osäkerheter kring den relativa effektskillnaden mellan Ontozry och Vimpat. Det finns osäkerheter med extrapolering av effekten från cykel sex och framåt, då det saknas långtidsdata efter detta. Då oddskvoten för anfallsfrihet inte är statistiskt signifikant justerar TLV oddskvoten till 1 i TLV:s grundscenario. TLV justerar oddskvoten för respons så att behandling med Ontozry och Vimpat antas vara likvärdig efter 21 år. TLV justerar val av statistisk fördelning för extrapolering av TTD från gamma till log-logistisk fördelning.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den kliniska studien C017 samlades livskvalitetsdata in med hjälp av det sjukdomsspecifika QOLIE-31-P (Quality of life in epilepsy) som inkluderar 31 frågor om hälsa och dagliga aktiviteter. Instrumentet mäter ett värde mellan 0–100 där 100 indikerar hög livskvalitet.

Ett ”minimally important change” mellan baslinjen och uppföljningen i den kliniska studien förutbestämde till 11,8. Värdet 11,8 hämtades från en studie av Wiebe et al (2002) [25] där QOLIE-31-P använts och en skillnad på 11,8 syntes efter en 6-månaders period. 133 patienter utvärderades vid baslinjen i kliniska studien och 120 patienter utvärderades vid uppföljningen (18 veckor). Vid uppföljningen syntes enligt företaget ingen korrelation mellan minskning av antalet anfall och livskvalitet, se Figur 7.

Figur 7. Mätning av livskvalitet vid baslinje och uppföljning i C017, olika doseringsgrupper

Figuren omfattas av sekretess

Företaget hävdar att 18 veckor, där 6 veckor består av dostitering, inte är tillräckligt för att påvisa en skillnad i HRQoL vid användning av QOLIE-31-P. Företaget har därför genomfört en mappning för att ta fram andra livskvalitetsvikter för patientpopulationen.

Företaget menar att det endast finns en publikation där en mappning mellan QOLIE-31-P och EQ-5D-5L gjorts. Företaget menar dock att EQ-5D-5L är olämplig att använda för mätning av HRQoL bland patienter med epilepsi på grund av att EQ-5D-5L mäter livskvaliteten vid en specifik tidpunkt, vilket inte är lämpligt för en sjukdom som epilepsi där vissa dagar är anfallsfria och andra innehåller flera anfall.

Företaget menar att SF-36 är mer lämpligt, eftersom detta instrument mäter livskvalitet över tid då flera frågor avser en fyraveckorsperiod. SF-36 tar således hänsyn till skillnader i livskvalitet över tid. SF-36 tar dock inte fram en nyttovikt utan företaget använder istället SF-6D, som är framtaget från SF-36, och inkluderar nyttovikter baserade från normalbefolkningen i Storbritannien.

För att skapa livskvalitetsvikter för patientgruppen använder företaget litteratur om SF-6D för att skapa en OLS-regression där den beroende variabeln är nyttovärde i SF-6D och de förklarande variablerna är antal anfall de senaste 28 dagarna, period utan något anfall, hur allvarliga anfällen är och ålder (se Bilaga 3 för specifikation av de förklarande variablerna). Företaget menar att parametern antal anfall inte ensam förklarar patientens livskvalitet:

Figuren omfattas av sekretess

I slutändan inkluderades patientnivådata i mappningsanalysen. Patienterna vars data inkluderades i regressionen hade ursprung ifrån Storbritannien, Italien Spanien, Tyskland och Frankrike. Gruppen bestod av 379 patienter diagnostiserade med fokal epilepsi inom åldern 18–70 år, medelåldern var 38 år. Företaget har eftersträvat att spegla de socioekonomiska och kliniska patientkaraktäristiska som i studierna C017 och C013. Patienter rekryterades på olika digitala sätt, bland annat annonsering i epilepsinätverk. Patienter grupperades enligt deras grad av respons de senaste 28 dagarna, för att spegla modellens hälsotillstånd, och det genomsnittliga medelvärdet för de olika nyttovikterna togs sedan fram. Mappningsanalysen genererade inte statistisk signifikanta skillnader för de två hälsotillstånden $\geq 75\%$ och $\geq 90\%$, företaget antar därför att dessa hälsotillstånd har samma nyttovikt.

Företaget antar att patienter i hälsotillstånden "VNS" och "Kirurgi" har samma livskvalitet som patienter i hälsotillstånden "Ingen respons". Nyttovikter för hälsotillstånden "Subsequent ASM treatment", "Post-kirurgi" och "Post-VNS" beräknades genom att ta de viktade medelvärden av nyttovikter i respektive responsgrad-hälsotillstånd och hur stor andel patienter som var i respektive hälsotillstånd, t.ex. andel patienter som opererades och uppnådde $\geq 50\%$ till $\geq 75\%$ anfallsreduktion. Se Tabell 3 för nyttovikt för respektive hälsotillstånd.

Tabell 3. Nyttovikter för hälsotillstånd i modellen.

Hälsotillstånd	Genomsnittlig nyttovikt (SD)
Ingen respons (<50% reduktion)	[---]
Responsgrad $\geq 50\%$ till <75%	[---]
Responsgrad $\geq 75\%$ till <90%	[---]
Responsgrad $\geq 90\%$ till <100%	[---]
Anfallsfrihet (100% anfallsreduktion)	[---]
VNS	[---]
Post-VNS	[---]
Kirurgi	[---]
Post-kirurgi	[---]
Subsequent ASM treatment	[---]

Livskvalitetsminskning i samband med biverkningar hämtar företaget från litteratur. Se Bilaga 4 för en lista med alla livskvalitetsvikter som används i modellen.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att livskvalitetsvikterna för hälsotillstånden i modellen är behäftade med hög osäkerhet. I ett tidigare ärende där TLV utvärderade ett läkemedel för patienter med epileptiska syndrom, Epidyolex (dnr 1076/2020), bedömde TLV att de kliniska studierna av Epidyolex inte mätte livskvalitet med instrument som kan användas i hälsoekonomiska analyser. I de kliniska studierna användes QOLIE-31-P, som även är det instrument som användes i den kliniska studien för Ontozry. Resultat från studier där QOLIE-31P används kan inte användas i en hälsoekonomisk analys då de inte är validerade instrument för att mäta hälsorelaterad livskvalitet och inte kan översättas till livskvalitetsvikter (dnr 1076/2020). TLV instämmer i företagens bedömning om att bortse från mätningen i QOLIE-31-P. TLV bedömer att EQ-5D är problematiskt att använda i den aktuella patientpopulationen.

TLV:s kliniska expert bedömer att faktorerna "antal anfall en patient haft de senaste 28 dagarna", "period utan något anfall" och "hur allvarliga anfällen är" kan vara avgörande parametrar för patientgruppens hälsorelaterade livskvalitet samt att fullständig anfallsfrihet kan utgöra en särskilt stor livskvalitetsvinst för den enskilde då detta till exempel är ett riktmärke för att få körkort. TLV bedömer att det kan finnas ett samband mellan de förklarande variabler som ingår i företagens OLS-regression som uppskattar patientpopulationens hälsorelaterade livskvalitet. TLV anser dock att det, utifrån underlaget som tillförts ärendet, är svårt att bedöma rimligheten i hälsotillståndens QALY-vikter. Mappingsprocessen för att skapa livskvalitetsvikter baseras på antaganden som driver osäkerhet i den hälsoekonomiska analysen.

Företagens livskvalitetsvikter kommer ursprungligen ifrån mätinstrumentet SF-36 som baseras på standard gamble. I TLV:s handbok står att QALY-vikter baserade på Standard Gamble (SG) eller metoden Time Trade-Off (TTO) i allmänhet har högst bevisvärde.

TLV noterar att nyttovikten för patienter i hälsotillståndet anfallsfri är [---], vilket TLV bedömer vara lågt. I och med att fler i Ontozryarmen hamnar i detta hälsotillstånd accepterar TLV nyttovikten då den kan anses vara konservativ. Även att hälsotillstånden med responsgrad $\geq 75\%$ och $\geq 90\%$ antas ha samma nyttovikt kan bedömas som konservativt då fler i Ontozryarmen får bättre respons på behandling än Vimpatarmen. TLV bedömer emellertid att nyttovikten [---] för patienter utan respons på behandling kan vara underskattad, då skillnaden mellan "ingen respons" och "responsgrad $\geq 50\%$ till <75%" är [---]. TLV testar i känslighetsanalyser

om nyttovikten ”ingen respons” vore högre samt om nyttovikterna i alla hälsotillstånd vore 20 procent högre respektive lägre.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets livskvalitetsvikter kan användas i TLV:s grundscenario men att dessa är präglade av osäkerhet.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Utöver de kostnader som redovisas i detta avsnitt har företaget bland annat inkluderat kostnader för bakgrundsbehandling innan tilläggsbehandling med Ontozry eller Vimpat blir aktuellt, kostnader för insättning av läkemedel med mera. Eftersom dessa endast påverkar resultatet marginellt så redovisar inte TLV dem ytterligare.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ontozry

Den rekommenderade startdosen av cenobamat är 12,5 mg per dag, med gradvis titrering till måldosen på 200 mg per dag. Baserat på klinisk respons kan dosen ökas till högst 400 mg per dag, se Tabell 4. Företaget antar att patienten dosjusteras fram till cykel 3 i modellen. Under upptitreringen antar företaget att startförpackningarna innehållandes 14 tabletter används.

Tabell 4. Det rekommenderade titreringsscemat för Ontozry.

Behandlingsfas	Dos (per dag, oral)	Varaktighet
Behandlingsinitiering	12,5 mg	Vecka 1 och 2
	25 mg	Vecka 3 och 4
Titrering	50 mg	Vecka 5 och 6
	100 mg	Vecka 7 och 8
	150 mg	Vecka 9 och 10
Måldos	200 mg	Vecka 11 och 12 och framåt
Dosoptimering	Patienter som inte når optimal anfallskontroll kan dra nytta av doser över 200 mg (ökade i steg om 50 mg/dag varannan vecka) upp till högst 400 mg dagligen.	

Företaget antar att kostnaden för upptitreringsfasen per patient uppgår till totalt 4 391 kronor. Företaget fördelar startkostnaden mellan de tre första modelcyklerna, således är kostnaden för Ontozry 1 464 kronor per cykel fram till cykel 4. I företagets grundscenario antas hälften av patienterna ha underhållsdosen 200 mg per dag vilket leder till en kostnad på 1 613 kronor. Den andra hälften har underhållsdosen 400 mg per dag vilket leder till en kostnad på 3 227 kronor (200 mg två gånger dagligen). Den totala läkemedelskostnaden per patient och cykel uppgår till 2 420 kronor.

Vimpat

Företaget har utgått ifrån den rekommenderade doseringen i produktresumén för Vimpat vid framtagning av antaganden om dositering. Underhållsdosen för Vimpat hämtar företaget från den indirekta jämförelsen. Företaget antar att 82 procent av patienterna tar två doser 150 mg per dag och att resterande tar 200 mg per dag, det viktade dagliga medelvärdet uppgår i underhållsfasen till 318 mg per dag.

Företaget antar att patienter använder hela förpackningar av 50 mg, 100 mg och 150 mg tabletter under titreringsfasen, tills de når underhållsdosen på 300 mg dagligen. Företaget hämtar uppgifter om priser från TLV:s prisdatabas (februari 2021). Kostnaden för underhållsdosen (från cykel 2) uppgår till 1 353 kronor, se Tabell 5.

Tabell 5. Antaganden och kostnaderna för Vimpat under titrerings och underhållsfasen.

	Titreringsfas	Underhållsfas
Dagar titrering	21 dagar	
Daglig dos (mg)	100mg/dag, ökas med 100mg/dag till 300mg/dag	317,92mg

Förpackningsstorlek	42 tabletter	56 tabletter
Styrka	50mg, 100mg, 150mg	150mg-200mg
Kostnad för titrering	752,73kr	
Kostnad per dos	38,96kr	48,32kr
Kostnad per cykel	1 090,98kr	1 353,01kr

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för rutinvårdbesök

Företaget antar att patienter i de olika hälsotillstånden besöker vårdinsatser olika många gånger beroende på hur deras respons på behandling ter sig. Företaget baserar antaganden på en enkätundersökning genomförd i Storbritannien där 14 neurologer inkluderades. Företaget uppger att undersökningen var dubbelblindad, vilket innebär att experterna inte hade kännedom om produkten och klienten inte kände till experternas namn. Tabell 6 visar företagets antaganden avseende antal besök patienter har hos respektive vårdinstans under en fyraveckorsperiod (en modellcykel).

Tabell 6. Antal besök hos olika vårdinstanser över en fyraveckorsperiod.

Vårdinstans	Antal rutinbesök per modellcykel (28 dagar)				
	Ingen respons (<50% minskning)	≥50% till <75% respons	≥75% till <90% respons	≥90% till <100% respons	Anfallsfrihet (100%)
[---]	Tabellen omfattas av sekretess				
[---]					
[---]					
[---]					

Företaget hämtar kostnad per besök från Södra sjukvårdsregionens prislista 2021. Den totala kostnaden för rutinvårdbesök för respektive hälsotillstånd redovisas i Tabell 7.

Tabell 7. Totala kostnader per hälsotillstånd (baserat på respons) och cykel.

	Ingen respons (<50% minskning)	≥50% till <75% respons	≥75% till <90% respons	≥90% till <100% respons	Anfallsfrihet (100%)
Totala kostnader	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

Kostnader vid behandling av epileptiska anfall

Företaget antar att det finns tre typer av anfall; fokalt anfall utan medvetandepåverkan (FA), fokalt anfall med medvetandepåverkan (FIA) och fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall (FBTC). Se Tabell 8 för kostnader som uppstår vid epileptiska anfall och inkluderas i modellen. Alla antaganden i tabellen baseras på enkätundersökningen genomförd bland neurologer i Storbritannien. Företaget hämtar enhetskostnader från Södra sjukvårdsregion 2021.

Tabell 8. Specifikation av antaganden om vårdbehov vid epileptiska anfall.

	Kostnad (SEK)	FA	FIA	FBTC
[---]		[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Kostnad vid sjukhusinläggning				
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Total kostnad för akutvård per anfall (SEK):		[---]	[---]	[---]

Antalet epileptiska anfall per 28-dagarsperiod (en cykel) används för att beräkna kostnader relaterade till anfall i modellen. Kliniska experter som företaget har konsulterat har uppskattat

att den genomsnittliga patienten med okontrollerade anfall under en fyraveckorsperiod får [-----] och [---] FA, FIA och FBTC respektive. Den totala kostnaden för anfall per hälsotillstånd blir enligt företaget så som redovisas i Tabell 9. Kostnaden för "VNS" och "Surgery" antas vara densamma som för det hälsotillstånd utan respons ("No response").

Tabell 9. Total kostnad för epileptiska anfall per modellcykel, fördelat mellan hälsotillstånd.

Hälsotillstånd	FA (SEK)	FIA (SEK)	FBTC (SEK)	Total kostnad (SEK)
Ingen respons (<50% reduktion)				
Responsgrad ≥50% till <75%				
Responsgrad ≥75% till <90%				
Responsgrad ≥90% till <100%				
Anfallsfrihet (100% anfallsreduktion)				
VNS				
Post-VNS				
Kirurgi				
Post-kirurgi				
Subsequent ASM treatment				

Tabellen omfattas av sekretess

TLV:s diskussion

Det är läkemedelskostnader för Ontozry och Vimpat, kostnader för rutinvårdbesök och kostnader vid epileptiska anfall som utgör störst påverkan på resultatet av analysen. TLV fokuserar därför i huvudsak på dessa kostnadsposter. TLV bedömer att antaganden som ligger till grund för övriga kostnader är rimliga men utgör inte de parametrar med störst påverkan på resultatet och redovisas därför inte i detalj i underlaget. Kostnad för "Subsequent ASM treatment" har viss påverkan på resultatet men TLV bedömer att antaganden om de kostnader som inkluderats för hälsotillståndet är rimliga, övergångssannolikheterna för hälsotillståndet är dock osäkra, se avsnitt 2.1.1.

Läkemedelskostnad Ontozry och Vimpat

TLV noterar att risken för allvarliga biverkningar ökar vid den högsta möjliga doseringen av Ontozry, 400 mg per dag, och att det i praktiken kan innebära att färre än hälften av patienterna förskrivs denna dosering. TLV testar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas om 75 procent förskrivs 200 mg och resten 400 mg samt om alla förskrivs 200 mg. TLV bedömer att företaget uppskattat läkemedelskostnaden för Ontozry korrekt. Företaget antar att genomsnittlig daglig dos för Vimpat är cirka 320 mg. TLV bedömer företagets uppskattning av läkemedelskostnaden för Vimpat som rimlig.

Kostnad för rutinvårdbesök

TLV bedömer att det är rimligt att anta att antalet rutinvårdbesök korrelerar med grad av respons på behandling. Företaget har redovisat hur många läkar- eller sjuksköterskebesök som en patient har i primär- och öppenvården under en period på fyra veckor. Med ett antagande om att ett år består av 52 veckor redovisar TLV hur många av respektive besök som detta motsvarar för respektive hälsotillstånd på årsbasis (avrundat till närmaste heltal), se Tabell 10.

Tabell 10. Vårdbesök på årsbasis, beroende på hälsotillstånd.

Vårdinstans	Antal rutinvårdbesök per år				
	Ingen respons (<50% reduktion)	≥50% till <75% respons	≥75% till <90% respons	≥90% till <100% respons	Anfallsfrihet (100%)
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
[---]	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]
Totalt antal vårdbesök per år	[---]	[---]	[---]	[---]	[---]

TLV:s kliniska expert bedömer att vissa antaganden om antal rutinvårdbesök är överskattade. Experten bedömer att fyra läkarbesök i primärvården per år är mer realistiskt och den siffran

kan tänkas minska något med god anfallskontroll, det är dock osäkert med hur mycket. Exper-
ten bedömer vidare att även för patienter med frekventa anfall överstiger besök hos neurolog
sällan 2–4 gånger per år i genomsnitt, även om frekventare besök kan förekomma under kor-
tare perioder. En minskning till två gånger per år om man uppnår en stark respons är tänkbar.
Baserat på expertens bedömningar har TLV justerat företagets antaganden enligt Tabell 11.

Tabell 11. TLV:s justeringar avseende rutinvård.

	Antal rutinbesök per år				
	Ingen respons (<50% reduktion)	≥50% till <75% respons	≥75% till <90% respons	≥90% till <100% respons	Anfallsfrihet (100%)
Läkarbesök, primärvården	4	4	3	2	2
Neurolog, öppenvården	4	4	3	2	2

Kostnader för behandling av epileptiska anfall

Företagets antaganden avseende olika typer av vårdbehov som kan uppstå vid anfall, och där-
med kostnaden för behandling av epileptiska anfall, är svårvaliderad och mycket osäker. TLV:s
kliniska expert bedömer att företagets uppskattningar är osäkra och att bred variation kan fö-
rekomma avseende olika patienters behov av att uppsöka sjukvård. Experthen uppmärksammar
att patienterna inom aktuell patientgrupp har en kronisk eller långvarig sjukdom där vårdsi-
tuationen ofta kan vara att vårdpersonal eller anhöriga i första hand ger en första hjälp vid
anfall. Experthen bedömer att två vård dagar per tillfälle då en patient läggs in på sjukhus är
rimligt.

TLV bedömer att företagets uppskattningar av vårdbehov och kostnad vid epileptiska anfall
som mycket osäker. TLV noterar möjligheten att en del av patientgruppen i praktiken inte i
första hand vänder sig till sjukvården för en första hjälp. På grund av de betydande osäkerhet-
erna i denna parameter och dess stora påverkar på resultatet bedömer TLV att en konservativ
ansatz är rimlig och reducerar därför samtliga sannolikheter som inkluderas i Tabell 8 med 20
procent. TLV bedömer företagets uppskattning av antalet vård dagar som rimliga.

TLV:s bedömning: Förutom läkemedelskostnader är det kostnader för vård och resursut-
nyttjande som har stor påverkan på resultatet av analysen och dessa två kostnadsposter präglas
av hög osäkerhet. TLV justerar antaganden om kostnader för rutinvård och kostnader för be-
handling av epileptiska anfall.

3 Resultat

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY blir cirka 180 000 kronor för hela patientpopulationen enligt TLV:s bedömning.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario där Ontozry jämförs med Vimpat redovisas i stycke 3.3 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.3.3.

3.1 Företagets grundscenario i den hälsoekonomiska jämförelsen mot Vimpat

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget antar en tidshorisont på 60 år och modellcykler på 28 dagar.
- Företaget antar att hälften av patienterna behandlas med 200 mg cenobamat och hälften med 400 mg.
- Företaget extrapolerar behandlingseffekter från cykel 6 till tidshorisontens slut för både Ontozry och jämförelsealternativet.
- Företaget använder gammafördelning vid extrapolering av andelen patienter som avbryter behandling.
- Företaget bortser från de livskvalitetsvikter som fanns i den kliniska studien och skapar nya livskvalitetsvikter genom en livskvalitetsmappning.
- Företaget baserar sina antaganden avseende både rutinvårdbesök och vårdbesök vid epileptiska anfall på utlåtanden från experter.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario faller Ontozry ut som kostnadsbesparande med cirka 500 000 kronor och patienter vinner i genomsnitt 0,525 kvalitetsjusterade levnadsår. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är dominant, se Tabell 12.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario.

	Ontozry	Vimpat	Skillnad
Kostnader			
Läkemedelskostnader (SEK)	---	---	---
Kostnad "Subsequent ASM treatment"	---	---	---
Administreringskostnader (SEK)	---	---	---
Kostnad för rutinvård (SEK)	---	---	---
Kostnad vid epileptiska anfall (SEK)	---	---	---
Kostnader för biverkningar (SEK)	---	---	---
Totala kostnader (SEK)	---	---	-533 897
Totala QALYs	---	---	0,525
Kostnad per vunnen QALY för Ontozry	Dominant		

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser indikerar att oddskvoten för anfallsfrihet, nyttovikt för hälsotillståndet ”Ingen respons” samt oddskvoten för respons påverkar resultatet av analysen i störst utsträckning, se Tabell 13.

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	ICER
Oddskvot för anfallsfrihet	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominerad
Nyttovikt: Ingen respons (<50% reduktion)	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	628 637
Oddskvot för respons	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Genomsnittligt antal anfall per fyraveckorsperiod: fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Kostnad per anfall: fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Rutinvårdskostnader: Ingen respons	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Genomsnittligt antal anfall per fyraveckorsperiod: fokalt anfall med medvetandepåverkan	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Andel av kirurgi som leder till anfallsfrihet	39%	[---]	[---]	Dominant
	92%	[---]	[---]	Dominant
Kostnad per anfall: fokalt anfall med medvetandepåverkan	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Nyttovikt: Anfallsfrihet (100% anfallsreduktion)	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Andel av VNS som leder till ≥50% anfallsreduktion	35%	[---]	[---]	Dominant
	81%	[---]	[---]	Dominant
Nyttovikt: Responsgrad ≥75% and <90%	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Nyttovikt: Responsgrad ≥50% and <75%	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant
Andel patienter i hälsotillståndet ”Subsequent ASM treatment” som får kirurgi	[---]	[---]	[---]	Dominant
	[---]	[---]	[---]	Dominant

3.2 Resultat av den hälsoekonomiska jämförelsen mellan Ontozry och Zonisamide Teva

Företaget använder den hälsoekonomiska modellen mellan Ontozry och Vimpat för att ta fram en hälsoekonomisk jämförelse mellan Ontozry och Zonisamide Teva (zonisamid).

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 lakosamid och zonisamid (dnr 1900/2008), där TLV har utgått ifrån jämförbar effekt mellan läkemedlen. Antagandet om jämförbar effekt mellan zonisamid och lakosamid som tilläggsbehandling av fokala anfall stöds av SBU:s rapport ”Diagnostik och

behandling av epilepsi” [5] och enligt LV:s behandlingsrekommendationer saknas det säkra belägg för effektskillnader mellan olika läkemedelskombinationer [4].

Kostnaden för Zonisamide Teva hämtar företaget från TLV:s databas (juli 2021) och den lägsta tillgängliga kostnaden för respektive styrka (25 mg, 50 mg, 100 mg) används. Dosering under titreringsfasen baserades på Zonisamide Tevas produktresumé. Företaget antar tre läkarbesök under titreringsfasen. Företaget antar att patienter står på underhållsdosen 400 mg.

Resultatet av analysen visar att Ontozry är dominant vid jämförelse mot Zonisamide Teva där kostnadsbesparingen uppgår till cirka 509 000 kronor och QALY-vinsten till 0,525. Företaget redovisar känslighetsanalyser där bland annat doseringen 300 mg zonisamid dagligen används, även i detta scenario faller Ontozry ut som dominant.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att effekten är jämförbar mellan Zonisamide Teva och Vimpat samt att Ontozry har bättre effekt än Zonisamide Teva. I produktresumén rekommenderas 300 till 500 mg Zonisamide Teva per dag. TLV bedömer att antaganden om doseringen är rimlig. TLV bedömer att analysen mot Zonisamide Teva visar att kostnaden för behandling med Ontozry står i rimlig relation till nyttan vid jämförelse mot zonisamid.

3.3 TLV:s grundscenari

3.3.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

- Oddskvoten för anfallsfrihet ändras från [---] till 1.
- Tiden till dess att Ontozry och Vimpat kan bedömas vara likvärda sätts till 21 år.
- Sannolikheten för vård vid epileptiska anfall reduceras med 20 procent jämfört med företagets antaganden.
- Antal rutinvårdbesök nedjusteras i enighet med TLV:s kliniska expert.
- Log-logistisk fördelning används vid extrapolering av parametern tid till behandlingsavbrott.

3.3.2 Resultat i TLV:s grundscenari

TLV:s grundscenari visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 180 000. TLV:s resultat visar att behandling med Ontozry genererar 0,15 fler QALYs än behandling med Vimpat, se Tabell 14.

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenari

	Ontozry	Vimpat	Skillnad
Läkemedelskostnader (SEK)	[---]	[---]	[---]
Kostnad "Subsequent ASM treatment"	[---]	[---]	[---]
Administreringskostnader (SEK)	[---]	[---]	[---]
Kostnad för rutinvård (SEK)	[---]	[---]	[---]
Kostnad vid epileptiska anfall (SEK)	[---]	[---]	[---]
Kostnader för biverkningar (SEK)	[---]	[---]	[---]
Totala kostnader (SEK)	[---]	[---]	27 156
Totala levnadsår	[---]	[---]	0,013
Totala QALYs	[---]	[---]	0,152
Kostnad per vunnen QALY för Ontozry			178 964

3.3.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är robusta i den mening att alla känslighetsanalyser visar att kostnaden för behandling med Ontozry rimlig i förhållande till nyttan, se tabell 15. Den känslighetsanalys vars ICER sticker ut (887 000 kronor) är då oddskvoten justeras så att behandlingarna är likvärdiga efter tre år, detta bör anses som en tröskelanalys och inte som ett scenario som TLV bedömer vara realistiskt. TLV har i sitt grundscenari och sina känslighetsanalyser genomgående antagit en konservativ ansats. Det finns därför en risk att TLV har överskattat kostnader och underskattat nyttan av behandlingen. Resultatet i känslighetsanalyserna indikerar att kostnaden av behandlingen är rimlig i relation till nyttan.

TLV bedömer att de parametrar som påverkar resultaten av TLV:s analys i störst utsträckning är tiden till dess att behandlingarna kan anses vara likvärdiga ("oddsquot respons") och övergångssannolikheter för hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment". Känslighetsanalyser av tidshorisont, justeringar av oddskvoten för respons och övergångssannolikheter för "Subsequent ASM treatment" visar dock att dessa faktorer inte påverkar resultatet i stor utsträckning.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	ICER
Dosering (50% 200 mg, 50% 400 mg)	Alla patienter förskrivs 200 mg per dag	[---]	[---]	Dominant
	75 % förskrivs 200 mg och 25 % 400 mg	[---]	[---]	Dominant
Livskvalitet	Nyttovikt för "ingen respons" + 20%	[---]	[---]	162 138
	- 20% på hälsotillstånd	[---]	[---]	225 392
	+20% på hälsotillstånd	[---]	[---]	148 396
Oddsquot respons (21 år)	Oddsquoten justeras ej	[---]	[---]	Dominant
	3 år	[---]	[---]	887 295
	6 år	[---]	[---]	633 012
	9 år	[---]	[---]	476 699
	45 år	[---]	[---]	Dominant
Oddsquot anfallsfrihet (1)	[---]	[---]	[---]	Dominant
Oddsquot biverkningar [---]	[---]	[---]	[---]	186 846
	[---]	[---]	[---]	171 706
Hasardquot anfallsfria patienter (1,6)	1,28	[---]	[---]	187 539
	1,92	[---]	[---]	171 196
Hasardquot patienter med anfall (2,4)	1,92	[---]	[---]	193 993
	2,88	[---]	[---]	165 497
Hasardquot för TTD [---]	[---]	[---]	[---]	108 840
	[---]	[---]	[---]	234 739
Statistisk fördelning vid extrapolering av TTD	Generalised gamma	[---]	[---]	220 270
	Weibull	[---]	[---]	134 222
	Lognormal	[---]	[---]	193 658
Tidshorisont	10 år	[---]	[---]	Dominant
	20 år	[---]	[---]	Dominant
	30 år	[---]	[---]	45 050
	40 år	[---]	[---]	142 519
	50 år	[---]	[---]	176 569
Övergångssannolik- heter för "Subsequent ASM treatment"	Andel som får invasiv behandling +20%	[---]	[---]	237 797
	Mortalitet efter invasiv behandling - 20%	[---]	[---]	179 458
	Andel som får respons efter be- handling +20%	[---]	[---]	257 762
	Andel som blir anfallsfria efter inva- siv behandling +20%	[---]	[---]	300 613
	Oddsquoten -20%	[---]	[---]	255 471

3.3.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög, vilket främst beror på osäkerheter i antaganden om klinisk effektskillnad mellan Ontozry och Vimpat över tid och kostnader för rutinvård-besök samt kostnader vid epileptiska anfall. Utöver dessa parametrar förekommer även osäkerhet i antaganden om övergångssannolikheter i hälsotillståndet "Subsequent ASM treatment" och livskvalitetsvikter. För att hantera osäkerheterna i analysen redovisar TLV ett konservativt grundscenari. Resultatet och känslighetsanalyser indikerar att kostnaden av behandlingen kan anses vara rimlig i relation till nyttan.

3.4 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [---] patienter kommer behandlas med Ontozry i Sverige det första året efter att läkemedlet görs tillgängligt i Sverige. Marknadsgodkännande erhöles i mars 2021. Företaget uppskattar att antalet patienter behandlade med Ontozry kommer öka till [---] efter fem år.

TLV:s diskussion

Företaget uppger att den årliga behandlingskostnaden uppgår till 30 769 kronor, baserat på att 50 procent av patienterna behandlas med 200 mg/dag och resterande del med 400 mg/dag. Detta motsvarar en total årlig försäljning på cirka [---] kronor år 1 och [---] kronor år 5. TLV bedömer att företagets uppskattade årliga försäljning är osäker.

3.5 Samlad bedömning av resultaten

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk analys mellan Ontozry och Vimpat samt en jämförelse mellan Ontozry och Zonisamide Teva.

TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Ontozry uppgår till cirka 180 000 kronor vid jämförelse mot Vimpat. Resultaten omfattas av hög osäkerhet främst gällande antaganden om bestående klinisk effektskillnad mellan Ontozry och jämförelsealternativet samt kostnader för rutinvård och vård vid epileptiska anfall. TLV har genomfört ett flertal konservativa känslighetsanalyser varav alla visar att kostnaden för behandling med Ontozry är rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Vimpat.

TLV bedömer även att analysen mot Zonisamide Teva visar att kostnaden för behandling med Ontozry står i rimlig relation till nyttan.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

I tabell 16 nedan följer de uppgifter företaget lämnat in. De priser som företaget uppgett är aktuella för Tyskland och hämtades den 1 juni 2021. Indikationen är densamma som aktuell subventionsansökan avser i Sverige.

Tabell 16. Uppgifter om pris och subvention för Ontozry i Tyskland

Styrka	Förpackningsstorlek	Subventionsstatus	Valuta	AIP
Tabellen omfattas av sekretess				

5 Regler och praxis

5.1 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.

5.2 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.

5.3 Praxis

5.3.1 Zebinix (Kammarrätten i Stockholm, dom meddelad 2013-10-02, målnr 3615-12)

Med tre skiljaktiga nämndledamöter avslag TLV i mars 2010 företagens ansökan (dnr 2044/2009) om att Zebinix, tabletter, skulle ingå i förmånssystemet. Vid tidpunkten för ansökan hade Zebinix indikationen tilläggsterapi hos vuxna vid partiella anfall med eller utan sekundär sekundär generalisering. TLV jämförde Zebinix med Trileptal, främst på grund av att de båda läkemedlen omvandlas till samma två verksamma huvudsubstanser i kroppen, om än i olika mängder. Trileptal hade, till skillnad från Zebinix, utöver tilläggsbehandling även indikationen monoterapi. TLV konstaterade att även om prisjämförelser mellan anti epileptika är osäkra eftersom doseringen är individuell och jämförelsen beror på vilka doser som jämförs är dygnskostnaden för behandling med Zebinix betydligt högre än motsvarande kostnad för Trileptal. Några direkt jämförande studier mellan Zebinix och något annat behandlingsalternativ fanns inte. Företaget hade inte heller presenterat någon indirekt jämförelse mellan Zebinix och Trileptal. TLV bedömde mot denna bakgrund att värdet av eventuella fördelar avseende effekt eller biverkningsprofil inte svarade mot den högre kostnaden vid behandling med Zebinix. Inte heller ansågs läkemedlet representera en helt ny verkningsmekanism och därigenom ett sådant tillskott i behandlingsarsenalen att den höga kostnaden kunde anses vara motiverad.

Företaget överklagade TLV:s beslut till förvaltningsrätten, som biföll överklagandet. TLV överklagade förvaltningsrättens dom till kammarrätten som avslag överklagandet. TLV valde att inte överklaga domen. Kammarrätten uttalade bland annat att utredningen i målet sammantaget visat att Zebinix har effekt avseende anfallsfrihet som är likvärdig med redan befintlig terapi. Jämförelsen av läkemedlets kostnadseffektivitet och marginalnytta ska därför ske med hela terapiarsenalen för tilläggsbehandling av partiell epilepsi om det inte framgick att det (dnr 2044/2009) fanns ett läkemedel som var ett mer relevant jämförelsealternativ.

Kammarrätten uttalade vidare att ”för det fall det finns godkända läkemedel inom det befintliga förmånssystemet som innehåller samma verksamma substans eller som omvandlas i kroppen till samma verksamma substans är det enligt kammarrätten naturligt att den fortsatta jämförelsen sker mot detta läkemedel. Detta förutsätter emellertid att medlens funktion och indikation är likvärdiga. Med beaktande härav bedömer kammarrätten, i likhet med TLV, att

en jämförelse i första hand bör ske med Trileptal, om inte bolaget kan visa att Zebinix skiljer sig från Trileptal vad gäller medlets funktion eller indikation.”

Vid en sammantagen bedömning fann kammarrätten att företaget i tillräckligt hög grad visat att Zebinix funktion skilde sig från Trileptal vad gällde dess biverkningsprofil. Den fortsatta bedömningen av läkemedlets kostnadseffektivitet och marginalnytta skulle på grund av det inte inskränkas till en jämförelse endast med Trileptal utan med hela den befintliga terapiarsenalen för tilläggsbehandling av partiell epilepsi. Priset för Zebinix var dubbelt så högt som för Trileptal, men motsvarade priset för Vimpat och Zonegran. Då effekten ansågs likvärdig bedömde domstolen att Zebinix skulle ingå i förmånerna. Då varken Vimpat eller Zonegran hade en begränsad subvention och det inte framkommit särskilda skäl för att göra någon avvikelse vad gällde Zebinix bedömdes att läkemedlet skulle ingå i förmånerna med generell subvention.

5.3.2 Briviact (dnr 3305/2017)

I februari 2018 beviljade TLV subvention för Briviact, filmdragerad tablett, med begränsning till tilläggsbehandling hos patienter för vilka levetiracetam inte är lämpligt, och som provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. TLV bedömde att svårighetsgraden var hög för de patienter som är i behov av tilläggsbehandling. Mot bakgrund av att studier visat att patienter med levetiracetam som basbehandling inte får någon ytterligare effekt av Briviact som tillägg samt att levetiracetam och Briviact har liknande verkningsmekanism bedömde TLV att levetiracetam var det relevanta jämförelsealternativet. I likhet med Briviact hade levetiracetam förutom indikationen monobehandling även indikationen tilläggsbehandling vid fokala epileptiska anfall. TLV ansåg att patienter som kunde använda Briviact som tilläggsbehandling istället skulle kunna använda levetiracetam som tilläggsbehandling. För patienter som provat levetiracetam men som avbrutit på grund av biverkningar eller för vilka behandling med levetiracetam inte är lämpligt ansåg TLV att andra preparat med indikationen tilläggsbehandling var rimliga jämförelsealternativ, trots att dessa kostade mer än de preparat som har indikation både monoterapi och tilläggsbehandling. Av dessa bedömdes Fycompa, som i likhet med Briviact hade indikationen enbart tilläggsbehandling, vara det mest relevanta jämförelsealternativet. TLV bedömde att Fycompa och Briviact hade jämförbar effekt och att priset låg i nivå med priset för Fycompa. Subventionen för Fycompa begränsades vid beslutstillfället till patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. Detta eftersom priset var högre än för preparat som även kan användas som monoterapi men i nivå med priset för preparat som enbart har indikationen tilläggsbehandling. Motiveringen till att trots att priset var högre än för monoterapipreparaten bevilja Fycompa och andra tilläggspreparat subvention var att läkemedlen hade nya verkningsmekanismer eller en annorlunda profil ur biverknings- och interaktionssynpunkt som tillförde en utökad sortimentsbredd. Briviact bedömdes i likhet med Fycompa tillföra sortimentsbredd i form av en annorlunda biverkningsprofil för patienter med en sjukdom med hög svårighetsgrad, där det fanns ett behov av fler behandlingsalternativ. Eftersom priset på Briviact var högre än priset för tilläggsbehandlingar som även kan användas som monoterapi begränsades subventionen i likhet med Fycompa till användning i andra hand då minst en tilläggsbehandling provats men inte tolererats eller gett effekt.

5.3.3 Fycompa (dnr 2235/2012)

I december 2012 beviljade TLV begränsad subvention för Fycompa, filmdragerad tablett. Begränsningen innebar att Fycompa endast subventioneras som tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den. Fycompa innebar en helt ny verkningsmekanism och utgjorde en ny substans bland övriga antiepileptika. TLV ansåg att Trobalt var det relevanta jämförelsealternativet till Fycompa. Trobalt var det antiepileptika vid tilläggsbehandling i andra hand som senast beviljats subvention och bedömdes då vara kostnadseffektivt i förhållande till Vimpat och Zonegran. Trobalt beviljades subvention med begränsning då läkemedlet vid en

prisjämförelse var dyrare än den grupp av tilläggspreparat som även kan användas för monoterapi enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer. En prisjämförelse mot Trobalt visade att Fycompas pris låg i nivå med Trobalts pris. TLV uttalade att myndigheten i tidigare beslut tagit hänsyn till att epilepsi är en svår sjukdom och att det finns behov av fler behandlingsalternativ med nya verkningsmekanismer som ger en utökad sortimentsbredd för läkemedelsresistent patienter. Fycompa tillförde med sin nya verkningsmekanism en ökad sortimentsbredd och TLV bedömde att Fycompas kostnad var rimlig jämfört med de läkemedel som används som ett andrahandsalternativ för tilläggsbehandling i klinisk praxis.

5.3.4 Trobalt (dnr 1139/2011 - avregistrerades 2014)

Trobalt, filmdragerad tablett, beviljades subvention med begränsning i oktober 2011. Trots avsaknad av jämförande studier bedömde TLV att effekt och tolerans vid behandling med Trobalt var i paritet med andra antiepileptika. Vid en ren prisjämförelse var Trobalt dyrare än den grupp av tilläggspreparat som även kunde användas för monoterapi enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation och som bedömdes vara förstahandsalternativ i klinisk praxis vid behandling av läkemedelsresistent patienter. I förhållande till andrahandsalternativen för tilläggsbehandling bedömdes det som mest relevant att jämföra Trobalt med Vimpat, Zonegran och Lyrica. Priset på Trobalt låg lägre än Vimpat och Zonegran, men högre än Lyrica. TLV uttalade i beslutet bland annat att myndigheten tidigare bedömt att epilepsi är en svår sjukdom för patienter som är läkemedelsresistent och att det finns behov av fler behandlingsalternativ och en utökad sortimentsbredd för dessa patienter. Eftersom Trobalt erbjöd en ny verkningsmekanism tillförde den en utökad sortimentsbredd. TLV bedömde därför att Trobalt var kostnadseffektivt jämfört med tilläggspreparat som användes som ett andrahandsalternativ för tilläggsbehandling i klinisk praxis. Eftersom företaget inte visat att Trobalt var kostnadseffektivt vid användning som ett förstahandsalternativ vid tilläggsbehandling begränsades subventionen till läkemedelsresistent patienter som provat en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

5.3.5 Vimpat (dnr 1900/2008)

I mars 2009 beslutade TLV om generell subvention för läkemedlet Vimpat, filmdragerad tablett och sirap, med indikationen tilläggsbehandling till annan läkemedelsbehandling vid epilepsi. Direkt jämförande studier mellan Vimpat och andra antiepileptika saknades. En indirekt jämförelse av preparatens effekt vid tilläggsbehandling tydde dock på att preparaten har liknande effekt. Vimpat hade inte någon kemisk likhet med något annat antiepileptiskt läkemedel och dess verkningsmekanism var åtminstone delvis annorlunda än de andra läkemedlen i gruppen. I företagets ansökan jämfördes dygnskostnaden för Vimpat med övriga antiepileptiska läkemedel som användes som tilläggsbehandling. Prisjämförelsen baserade sig på ett antagande om liknande klinisk effekt och biverkningsfrekvens och var mycket beroende av vilka doser som jämfördes. Givet att alternativet till Vimpat var Zonegran, Taloxa, eller Keppra, (vid maximal dos) föreföll Vimpat kostnadsbesparande. En jämförelse med generiskt gabapentin och Sabrilex ledde till en högre kostnad per effekt för Vimpat. TLV uttalade att behandling med Vimpat var kostnadsneutral i jämförelse med de flesta andra preparat lämpliga för tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter med epilepsi. Företagets analys visade att Vimpat var kostnadseffektivt jämfört med Zonegran och Taloxa, de senaste läkemedlen mot epilepsi på marknaden som omfattas av läkemedelsförmånerna. Osäkerhet förelåg dock vid prisjämförelsen, eftersom priserna varierade kraftigt med de använda doserna. Behovet av ytterligare läkemedel mot epilepsi med annorlunda verkningsmekanism, interaktions- och biverkningsprofil bedömdes vara stort och ur biverknings- och interaktionssynpunkt erbjöd Vimpat en annorlunda profil.

6 Sammanvägning

I Sverige finns det drygt 50 000 vuxna med epilepsi. Epilepsi kan debutera i alla åldrar med högst andel under första levnadsåret och efter 65-årsåldern. Drygt 30 procent av dem som behandlas med läkemedel mot epilepsi uppnår inte anfallskontroll och bedöms ha läkemedelsresistent epilepsi. Läkemedelsresistens definieras som fortsatta anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvat valda och tolererade antiepileptiska läkemedel i korrekt dos.

Personer med läkemedelsresistent epilepsi har en kronisk sjukdom som begränsar deras yrkesval och fritidsaktiviteter. Det finns många behandlingsalternativ men risken för biverkningar med ett flertal av dem är hög och cirka en tredjedel av patienterna uppnår trots flera olika läkemedelsbehandlingar inte anfallsfrihet. Läkemedelsresistent epilepsi är förknippad med ökad risk för psykiatrisk samsjuklighet och för tidig död. TLV bedömer att svårighetsgraden är hög för personer med läkemedelsresistent epilepsi.

Med stöd av LV:s rekommendationer, expertutlåtanden och SBU:s jämförelse av epilepsiläkemedel [5] bedömer TLV att flertalet tilläggsbehandlingar har jämförbar effekt och därmed kan anses vara kliniskt relevanta. Vidare bedömer TLV att de läkemedel med missgynnsam biverkningsprofil eller lägre användning som tilläggsbehandling inte utgör relevanta jämförelsealternativ. TLV bedömer också läkemedel som endast är godkända som tilläggsbehandling kan tillåtas ha ett högre pris än de läkemedel som är godkända både som monoterapi och tilläggsbehandling. TLV bedömer att lakosamid och zonisamid utgör relevant jämförelsealternativ till cenobamat.

I den pivotala studien C017, som företaget bifogat i sin ansökan, uppnådde 55 procent av deltagarna i 200 mg/dag-armen minst 50 procents 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.

EMA bedömer att resultaten i C017 är statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta. EMA noterar också att behandling med cenobamat medfört en högre andel anfallsfria patienter än vad som vanligtvis uppnås för tilläggsbehandlingar av fokala anfall hos läkemedelsresistenta patienter [8].

TLV bedömer att studieresultaten är överförbara till svenska förhållanden och patienter. Studiepopulationen och deras standardbehandling överensstämmer i stor utsträckning med den för läkemedelsresistenta, svenska patienter.

Det saknas direkt jämförande studier mellan cenobamat och andra antiepileptiska tilläggsbehandlingar. För att förstå behandlingseffekten av cenobamat i jämförelse med andra tilläggsbehandlingar har företaget genomfört indirekta jämförelser. Enligt jämförelsen är sannolikheten att uppnå minst 50 procents respons är 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.

Företagets hälsoekonomiska underlag består av en hälsoekonomisk analys mellan Ontozry och Vimpat samt en jämförelse mellan Ontozry och Zonisamide Teva.

Resultatet i företagets jämförelse mellan Ontozry och Vimpat präglas av hög osäkerhet främst gällande oddskvoterna mellan Ontozry och Vimpat bland annat då dessa baseras på studien Co17 varifrån data endast finns tillgänglig i 18 veckor. Resultaten omfattas vidare av osäkerhet gällande antaganden om kostnader för rutinvård och vård vid epileptiska anfall.

TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Ontozry uppgår till cirka 180 000 kronor vid jämförelse mot Vimpat.

TLV har genomfört ett flertal konservativa känslighetsanalyser som visar att resultaten är robusta i den mening att alla känslighetsanalyser indikerar att kostnaden för behandling med Ontozry rimlig i förhållande till nyttan vid jämförelse mot Vimpat.

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

7 Referenser

- [1] Bakgrundsdokumentation, "Läkemedelsbehandling vid epilepsi," *Information från Läkemedelsverket 3:2019*, 2019.
- [2] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi, 2019-2-8," 2019.
- [3] A. T. N. BV, "Produktresumé Ontozry (cenobamat) tabletter. 12,5; 25; 50; 100; 150 och 200 mg," 2021.
- [4] Behandlingsrekommendation, "Läkemedelsbehandling vid epilepsi," *Information från Läkemedelsverket 3:2019*, 2019.
- [5] SBU, "Diagnostik och behandling av epilepsi, En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter," *SBU utvärderar • rapport 281/2018*, maj 2018.
- [6] D. Guery and S. Rheims, "Is the mechanism of action of antiseizure drugs a key element in the choice of treatment?," (in eng), *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 35, no. 3, pp. 552-563, Jun 2021, doi: 10.1111/fcp.12614.
- [7] M. Guignet, A. Campbell, and H. S. White, "Cenobamate (XCOPRI): Can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action?," (in eng), *Epilepsia*, vol. 61, no. 11, pp. 2329-2339, Nov 2020, doi: 10.1111/epi.16718.
- [8] "EMA:s kommitté för humanläkemedel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Assessment report Ontozry, International non-proprietary name: cenobamat EMA/CHMP/160820/2021," vol. 28 January, 2021.
- [9] G. L. Krauss *et al.*, "Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial," (in eng), *Lancet Neurol*, vol. 19, no. 1, pp. 38-48, Jan 2020, doi: 10.1016/s1474-4422(19)30399-0.
- [10] S. S. Chung *et al.*, "Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures," (in eng), *Neurology*, vol. 94, no. 22, pp. e2311-e2322, Jun 2 2020, doi: 10.1212/wnl.0000000000009530.
- [11] M. R. Sperling *et al.*, "Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study," (in eng), *Epilepsia*, vol. 61, no. 6, pp. 1099-1108, Jun 2020, doi: 10.1111/epi.16525.
- [12] W. Rosenfeld *et al.*, "Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years," (in eng), *Epilepsy & behavior : E&B*, vol. 41, pp. 164-70, Dec 2014, doi: 10.1016/j.yebeh.2014.09.074.
- [13] F. Rosenow, A. Kelemen, E. Ben-Menachem, C. McShea, J. Isojarvi, and P. Doty, "Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures," (in eng), *Acta neurologica Scandinavica*, vol. 133, no. 2, pp. 136-144, Feb 2016, doi: 10.1111/ane.12451.
- [14] A. Husain, S. Chung, E. Faught, J. Isojarvi, C. McShea, and P. Doty, "Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial," (in eng), *Epilepsia*, vol. 53, no. 3, pp. 521-8, Mar 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03407.x.
- [15] [-----

-----]
-----]
- [16] [-----

-----]
-----]
- [17] [-----

-----]
-----]

- [18] P. Halász *et al.*, "Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial," (in eng), *Epilepsia*, vol. 50, no. 3, pp. 443-53, Mar 2009, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x.
- [19] M. R. Sperling, S. Barshow, M. Nei, and A. A. Asadi-Pooya, "A reappraisal of mortality after epilepsy surgery," (in eng), *Neurology*, vol. 86, no. 21, pp. 1938-44, May 24 2016, doi: 10.1212/wnl.0000000000002700.
- [20] C. A. Granbichler, L. Nashef, R. Selway, and C. E. Polkey, "Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation," (in eng), *Epilepsia*, vol. 56, no. 2, pp. 291-6, Feb 2015, doi: 10.1111/epi.12888.
- [21] M. C. Picot *et al.*, "Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study," (in eng), *Epilepsia*, vol. 57, no. 10, pp. 1669-1679, Oct 2016, doi: 10.1111/epi.13492.
- [22] P. Hamilton *et al.*, "Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR(®) (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre," (in eng), *Seizure*, vol. 58, pp. 120-126, May 2018, doi: 10.1016/j.seizure.2018.03.022.
- [23] Z. Chen, M. J. Brodie, D. Liew, and P. Kwan, "Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study," (in eng), *JAMA neurology*, vol. 75, no. 3, pp. 279-286, Mar 1 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
- [24] E. Trinka, G. Bauer, W. Oberaigner, J. P. Ndayisaba, K. Seppi, and C. A. Granbichler, "Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study," (in eng), *Epilepsia*, vol. 54, no. 3, pp. 495-501, Mar 2013, doi: 10.1111/epi.12014.
- [25] S. Wiebe, S. Matijevic, M. Eliasziw, and P. A. Derry, "Clinically important change in quality of life in epilepsy," (in eng), *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 73, no. 2, pp. 116-20, Aug 2002, doi: 10.1136/jnnp.73.2.116.

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.

Bilaga 2 – Sannolikhet för biverkningar

Sannolikhet för biverkningar under titreringsfasen		
	Ontozry	Vimpat
Somnolens	[---]	[---]
Yrsel	[---]	[---]
Huvudvärk	[---]	[---]
Trötthet	[---]	[---]
Sannolikhet för biverkningar under underhållsfasen		
	Ontozry	Vimpat
Somnolens	[---]	[---]
Yrsel	[---]	[---]
Huvudvärk	[---]	[---]

Bilaga 3 - Definition av förklarande variablerna i livskvalitetsmappningen

Variable	Variable name in regression	Description
Predicted SF-6D utility index score	PrSF6D	The SF-6D scores are based on methods developed by Brazier and colleagues (16). In subsequent work, Brazier and colleagues updated the scoring algorithms for the SF-6D with the key objective of accurately dealing with missing SF-36/SF-12 item level data and these revised algorithms are incorporated into the model (29).
Seizure frequency	Seizures in 28days	The amount of seizures the person with FOS has experienced in the past 28 days.
Seizure freedom	Period seizure free	The longest amount of consecutive days the person with FOS has been seizure free for in the past 28 days.
Seizure severity	Tonic-clonic	Has the person with FOS experienced a focal to bilateral tonic clonic (secondary generalised) seizure in the past 8 weeks? Binary variable: Yes = 1 No = 0
Age	Age	The age of the person with FOS.

Bilaga 4 – Sammanställning av alla livskvalitetsvikter i modellen

Figuren omfattas av sekretess