

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Epistatus (midazolam)

Utvärderad indikation

Epistatus är avsett för behandling av långdragna, akuta konvulsiva epileptiska anfall hos barn och ungdomar i åldern 10 år till < 18 år.

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Epistatus
Aktiv substans	Midazolam
ATC-kod	No5CD08
Beredningsform	Munhålelösning
Företag	Veriton Pharma Limited
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-01-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Långdragna, konvulsiva anfall vid epilepsi
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Buccolam
Antal patienter i Sverige	Cirka [-----] (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] [-----] (företagets uppgift)
Terapiområdets omsättning per år	22 miljoner kronor 2018 (AUP) ¹

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Epistatus	10 mg	1 st (1 ml)	468,87	524,50

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Louise Lindström (hälsoekonom), Tobias Karlberg (medicinsk utredare) och Åsa Carnefeldt Levin (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Jesper Peterson docent och överläkare. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1892/2019

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

¹ Avser all försäljning från apotek (data från Concise, AUP exkl. moms). ATC-kod: A05CD08 (midazolampreparat för oral administrering).

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 **Avslag**

- Epistatus är indicerat för behandling av långdragna, akuta konvulsiva epileptiska anfall (PACS) hos barn och ungdomar i åldern 10 år till < 18 år. Epistatus får endast administreras av föräldrar/vårdare till patient som har fått diagnosen epilepsi.
- Enligt behandlingsriktlinjer är det viktigt att behandla långdragna, akuta konvulsiva anfall tidigt i förloppet och med tillräckligt höga läkemedelsdoser, eftersom tillståndet är svårare att bryta ju längre det varar.
- TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som hög eftersom långdragna, akuta anfall kan leda till svåra följder för patienten som hypoxi (syrebrist), syraförgiftning (acidosis) och hjärnödem.
- Läkemedlet är en munhålelösning som innehåller midazolam. Midazolam tillhör en grupp av läkemedel som kallas bensodiazepiner och har en kramplösande och lugnande effekt. Midazolam är ett narkotikum enligt Läkemedelsverket.
- TLV bedömer i likhet med företaget att Buccolam är kliniskt relevant jämförelsealternativ. Buccolam innehåller samma substans, kommer i samma beredningsform och används i svensk klinisk vardag av samma patientgrupp.
- TLV bedömer i likhet med företaget att Epistatus och jämförelsealternativet har en jämförbar effekt.
- Ansökt AUP för en förpackning med 1 st dos Epistatus är 525 kr. Det fastställda priset (AUP) för en förpackning med 4 st doser Buccolam är 954 kr, vilket motsvarar 239 kr per dos.
- TLV bedömer att det finns osäkerheter i den data som ligger till grund för företagets hälsoekonomiska analys som studerar skillnad i läkemedelskostnader mellan Epistatus och Buccolam. Företagets hälsoekonomiska analys bygger på brittiska data från en Delphi-panel och det är bland annat osäkert om denna data är representativ för svenska patienter som är aktuella för Epistatus.
- TLV bedömer det rimligt att anta att patienter förskrivs *minst* två doser Epistatus per år. Denna bedömning bygger på sjukdomens oförutsägbara förlopp och de allvarliga konsekvenser som kan uppstå till följd av otillgängligt läkemedel vid ett anfall. Detta leder till att kostnaden för användning av Epistatus överstiger kostnaden för användning av Buccolam.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Epistatus ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Epilepsi.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	4
2.1	Företagets kostnadsjämförelse mellan Epistatus och Buccolam	4
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	6
3	Resultat	7
3.1	Företagets grundscenario.....	7
3.2	TLV:s grundscenario	8
3.3	Budgetpåverkan.....	10
3.4	Samlad bedömning av resultaten	11
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	12
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	12
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	12
5	Regler och praxis	13
5.1	Den etiska plattformen	13
5.2	Författningstext m.m.	13
6	Synpunkter från externa parter	13
6.1	Synpunkter från andra myndigheter.....	13
7	Sammanvägning	13
	Bilagor	15
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	15
	Appendix I	16

1 Medicinskt underlag

1.1 Epilepsi

Epilepsi är en sjukdom i hjärnan som kännetecknas av en varaktig benägenhet för att generera krampanfall. Det finns flera typer av epilepsi och stor variation i hur ofta en patient upplever anfall. I Sverige finns ungefär 5 600 barn i åldern 10 till <18 år med epilepsi. Av dessa får en del anfall trots behandling med antiepileptika. Företaget har uppskattat att ca [-----] patienter i Sverige får långdragna krampanfall.

Epilepsianfall som varar längre än fem minuter eller fem minuter längre än vad som är vanligt för den enskilda individen kallas även långdragna, akuta konvulsiva anfall (PACS). Det är av största vikt att långdragna akuta anfall hos barn kan brytas snabbt för att minska risken för status epilepticus (SE). SE definieras som mer än 30 minuter av antingen kontinuerliga kramper eller flera på varandra följande krampanfall då patienten inte återfår medvetandet mellan dessa. SE är det vanligaste neurologiska akuttillståndet hos barn i utvecklade länder och kan leda till neuronskador eller död. Incidensen av SE är högst hos barn under 1 års ålder samt patienter över 60 års ålder. Det är viktigt att behandla så tidigt som möjligt i förloppet och med adekvata läkemedelsdoser eftersom SE blir självunderhållande och allt svårare att bryta ju längre det varar. Behandling rekommenderas i de flesta, både nationella och internationella, vårdprogram när ett anfall pågått i 5-10 minuter.

1.2 Läkemedlet

Epistatus innehåller midazolam och är en munhålelösning som tillhandahålls i förfyllda endossprutor.

Epistatus godkändes ursprungligen av den engelska myndigheten MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency). Läkemedlet godkändes 2019 med en hybridansökan i en decentraliserad procedur (referensland Storbritannien).

1.2.1 Indikation

Läkemedlets indikation är behandling av långdragna, akuta konvulsiva epileptiska anfall hos barn och ungdomar i åldern 10 år till <18 år.

Epistatus får endast administreras av föräldrar/vårdare till patient som har fått diagnosen epilepsi.

1.2.2 Verkningsmekanism

Midazolam tillhör gruppen bensodiazepiner. Medlet påverkar främst det centrala nervsystemet och verkar späningslösande, muskelavslappande och ångestdämpande. Midazolam är ett narkotikaklassat läkemedel enligt Läkemedelsverket².

1.2.3 Dosering/administrering

Standarddosen för barn och ungdomar i åldern 10 till <18 år är 10 mg i en volym av 1,0 ml. Vårdare ska endast administrera en enda dos av midazolam. Om anfallet inte upphör kort efter administrering av midazolam, måste vårdaren söka akut medicinsk hjälp. Även tidigare givna instruktioner från förskrivande läkare, eller lokala riktlinjer, ska tas i beaktande. Den tomma sprutan ska visas upp för hälso- och sjukvårdspersonalen som information om vilken produkt och dos patienten har fått.

Efter att midazolam har administrerats ska patienten övervakas av vårdaren som också ska

² Läkemedelsverket. (2015, 2019-11-04). *Narkotiska läkemedel* Available: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Forskrivning/Narkotikaklassade-lakemedel/>

stanna hos patienten. Vid förnyade anfall efter ett initialt behandlings svar får en andra eller upprepad dos inte ges utan att vårdaren fått föregående medicinsk rådgivning.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket 2019 är det viktigt att behandla konvulsiva anfall tidigt i förloppet och med tillräckligt höga läkemedelsdoser, eftersom tillståndet är svårare att bryta ju längre det varar³. I allmänhet rekommenderas att man inleder behandling när ett anfall pågått i fem minuter. Målet för behandlingen är att häva anfallsaktivitet och att förebygga och behandla komplikationer.

Förstahandsval för att bryta ett anfall är intravenöst diazepam, intravenöst lorazepam och intramuskulärt midazolam, även intravenöst midazolam kan användas. Om förstahandsalternativen inte är tillgängliga, särskilt vid behandling utanför sjukhusmiljö, kan behandling med buckalt, på insidan av kinden eller nasalt midazolam, eller rektalt diazepam. För vissa individer som bedöms ha en hög risk för långdragna eller tätt återkommande anfall eller som bor långt från sjukvårdsinrättning kan det vara motiverat att förskriva något av dessa läkemedel som föräldrar, andra närstående eller personal på till exempel gruppboenden eller skola kan administrera.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att Buccolam (midazolam) är relevant jämförelsealternativ till Epistatus. Vidare anger företaget att Buccolam är det enda läkemedlet på den svenska marknaden som har samma beredningsform, munhålelösning i förfyllda sprutor och som subventioneras för samma patientgrupp i Sverige. Företaget anger att Epistatus har fördelar som underlättar administrering jämfört med Buccolam. Epistatus kommer i en beredningsform med en högre koncentration och därmed lägre volym (1,0 ml) än Buccolam (2,0 ml), samt ett mindre surt pH. Företaget lyfter även att en mindre förpackningsstorlek bidrar till en minskad spridning av narkotikaklassat läkemedel i samhället. I sin ansökan anger företaget att Epistatus är kostnadseffektiv för en grupp av patienter som har få PACS, 0 till 2 per år.

Buccolam finns tillgängligt i fyra olika styrkor i en förpackningsstorlek om 4 st förfyllda sprutor avsedda att användas för olika åldersgrupper från 3 månaders ålder till <18 år. Epistatus kommer i en styrka i en förpackning om 1 st förfylld spruta, avsedd för barn och ungdomar från 10 år till <18 år.

TLV:s diskussion

Företaget har inte inkommit med något underlag som styrker administreringsfördelarna för Epistatus med avseende på en lägre läkemedelsvolym. Spridning av ett narkotikaklassat läkemedel lyfts som ett problem enligt företaget, men TLV har inte, utifrån det underlag som tillförts ärendet, kunnat bedöma att så är fallet. TLV:s kliniska expert har inte heller kunnat bekräfta att olovlig spridning av läkemedlet är ett stort problem i Sverige.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att Buccolam är kliniskt relevant jämförelsealternativ. Läkemedlet innehåller samma substans, kommer i samma beredningsform och används i svensk klinisk vardag av samma patientgrupp.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Svårighetsgraden kan bedömas som låg, medelhög, hög eller mycket hög. Bedömningen av svårighetsgrad görs på gruppnivå och ska relateras till alla andra sjukdomstillstånd.

³ Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av epilepsi - behandlingsrekommendation" 2019.

TLV:s bedömning: TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som hög eftersom långdragna akuta krampanfall kan leda till svåra följder för patienten som syrebrist (hypoxi), syraförgiftning (acidosis) och hjärnödem.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Epistatus registrerades enligt processen för en så kallad hybridansökan. Den aktiva substansen i sig samt den kliniska effekten av midazolam vid behandling av långdragna, akuta anfall hos epilepsipatienter klassades av EMA som välkänd och som tillsammans med två farmakokinetiska studier ligger till grund för EMA:s godkännande. Dels en farmakokinetisk studie (SPL-001) som studerade biotillgängligheten mellan Epistatus och Hypnovel, samt en farmakokinetisk studie (SPL-002) som studerade bioekvivalens mellan Epistatus och Hypnovel⁴. Hypnovel innehåller samma aktiva substans (midazolam) och är en injektionslösning som används vid anestesi. Hypnovel innehåller midazolam i form av midazolamhydroklorid, samma saltform som Buccolam. Epistatus innehåller midazolam i form av midazolammaleat. Syftet med de kliniska studierna var att visa bioekvivalens och biotillgänglighet mellan midazolamhydroklorid och midazolammaleat. Både Epistatus och Hypnovel administrerades på samma sätt buckalt i studierna.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
SPL-001	Randomiserad/öppen/överkorsningsstudie	Hypnovel	Friska frivilliga vuxna	Epistatus och Hypnovel visade liknande biotillgänglighet. Relativ biotillgänglighet 96,7%.
SPL-002	Randomiserad/öppen/överkorsningsstudie	Hypnovel	Friska frivilliga vuxna (54 st)	Epistatus och Hypnovel visade bioekvivalens.

Resultat

Biotillgängligheten för midazolam och 1-hydroxymidazolam mellan Epistatus och Hypnovel var liknande. Resultaten av bioekvivalensstudien visar att studerade farmakokinetiska parametrar var lika mellan Epistatus och Hypnovel. Sekundära effekter observerades, troligen ett resultat av att en del midazolam svaldes och absorberades gastrointestinalt.

Biverkningar

Vanliga biverkningar som rapporterats i kliniska studier vid administrering av midazolam som munhålelösning till barn är sedering, sömnhet, nedsatt medvetandenivå, andningsdepression, ataxi, yrsel, huvudvärk, illamående och kräkningar. Andningsdepression inträffar med en frekvens på upp till 5 procent. Detta är dock en känd komplikation i samband med konvulsiva anfall och även förknippad med midazolamanvändning.

TLV:s diskussion

Det finns en lång samlad klinisk erfarenhet av användning av midazolam administrerat buckalt för att bryta epileptiska anfall. De kliniska studierna visade att midazolammaleat är bioekvivalent och har samma biotillgänglighet som midazolamhydroklorid. Utifrån detta bedömer TLV att det är rimligt att anta jämförbar effekt mellan Epistatus och jämförelsealternativet Buccolam då de innehåller samma aktiva substans i samma styrka.

TLV:s bedömning: TLV bedömer utifrån den samlade kliniska erfarenheten av användning av midazolam för den aktuella patientgruppen tillsammans med de kliniska studierna jämförbar effekt och säkerhet mellan Epistatus och Buccolam.

⁴ Public assessment report, PL 16786/0003 Epistatus 10 mg oromucosal solution. MHRA.

2 Hälsoekonomi

Epilepsi är en kronisk sjukdom som innebär att patienter kan drabbas av epileptiska anfall (akuta, konvulsiva anfall, PACS). Sjukdomstillståndet påverkar patienters livskvalitet och kan även påverka patienters livslängd.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Epistatus jämförs mot Buccolam. Den hälsoekonomiska analysen är en kostnadsjämförelse som utgår från att behandlingarna är effektmässigt jämförbara och studerar därför enbart skillnader i kostnad mellan behandlingsalternativen. Analysen antar [-----] tidshorisont och inkluderar enbart kostnader för läkemedel (inklusive kassation). Företaget har även kommit in med en kompletterande analys med en förlängd tidshorisont.

2.1 Företagets kostnadsjämförelse mellan Epistatus och Buccolam

Företaget gör i den hälsoekonomiska analysen följande antagande kring behandlingseffekt, incidens (hur många som drabbas av PACS som kräver läkemedelsbehandling) och kostnader:

Effekt

- Buccolam och Epistatus antas ha jämförbar effekt.

Incidens

- Populationsstorleken är baserad på epidemiologisk data^{5,6,7,8} från Norden men antas följa det anfallsmönster som uppskattades i en Delphi-panel⁹ från Storbritannien.
 - I grundscenariot inkluderas enbart patienter med få långdragna, akuta anfall per år (motsvarande 0-2 PACS).
 - I känslighetsanalyser inkluderar företaget alla patienter som kan behandlas med Epistatus. I denna analys inkluderar patienter som får [-----] per [-----] (utgör [---] procent av hela PACS-populationen).
 - Data som visar anfallsfrekvens under [-----] extrapoleras över ett år genom att antalet anfall [-----]. Företaget antar att den andel av patienterna som fått ett anfall under [-----]mer anfall under den kommande tidsperioden.

Kostnader

- Företaget presenterar sitt grundscenariot över ett spann. Detta spann beror på olika antaganden [-----]¹⁰
 - Företaget antar i sitt grundscenariot att patienter förbrukar [-----] förpackningar Epistatus fler än antal årliga långdragna, akuta anfall (PACS).
 - Antagandet innebär att [-----]. Scenariot med [-----].
- Kostnaden för Buccolam utgör alltid kostnaden per hel förpackning eftersom det inte är möjligt att dela upp förpackningen i mindre doser än fyra.

⁵ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, *Beslut subvention Buccolam*. 2013.

⁶ Syvertsen, M., J. Koht, and K.O. Nakken, *Prevalence and incidence of epilepsy in the Nordic countries*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2015. **135**(18): p. 1641-5.

⁷ Statistiska Centralbyrån. Befolkningsstatistik 2018. 2019; Available from: <https://www.scb.se/hitta-statistik/statistik-efter-amne/befolkning/befolkningens-sammansattning/befolkningsstatistik/>.

⁸ Lopez-Bastida, J., A. Gil Aguirre, and D. Lee, *PND41 The Cost-Effectiveness of Buccolam for the Treatment of Prolonged, Acute, Convulsive Epileptic Seizures in Spain*. Value in Health, 2012. **15**(7): p. A553.

⁹ Delphimetoden är ett sätt att systematiskt samla in och sammanställa åsikter/skattningar i en specifik fråga från en grupp sakkunniga. Metoden bygger på upprepade frågeomgångar och anonymitet mellan deltagarna, detta för att kunna ställa allt mer detaljerade frågor utifrån de svar som inkommit under tidigare frågeomgång.

¹⁰ I begreppet förbrukning ingår både [-----]och [-----].

- Analysen antar en tidshorisont om [-----] och inkluderar därmed enbart kostnader som ryms inom detta tidsintervall.

Antaganden kring läkemedelsförbrukning i företags grundscenario bygger på ett genomsnitt av patienter med en låg anfallsfrekvens och därmed lågt läkemedelsbehov, en så kallad låg-frekvenspopulation. Företaget menar att det är främst låg-frekvenspopulationen som är aktuell för behandling med Epistatus då läkemedlet förskrivs i förpackningar om en dos. Buccolam förskrivs i förpackningar om fyra doser och förväntas därmed innebära en kassation av oanvända doser som passerat hållbarhetsdatum.

TLV:s diskussion

Antaganden om anfallsfrekvens, förbrukning och preferens kring antal reservdoser som driver analysen bygger till stor del på den Delphi-panel från Storbritannien som företaget kommit in med. Utfallet från Delphi-panelen bedöms vara förknippat med höga osäkerheter av två orsaker:

1. Paneldeltagarnas uppskattningar baseras på ett annat sjukvårdssystem än det svenska och det är oklart om dessa data även återspeglar utfall i svensk klinisk praxis.
2. Av de som deltog i panelen ansågs svar från apotekspersonal ha lägre bäring än svar från läkare och sjuksköterskor. Mot bakgrund av det valde man att ta bort motstridiga svar från apotekspersonal trots att denna yrkesgrupp stod i majoritet jämfört med de andra två kombinerat.

Företaget antar i sitt grundscenario baserat på resultat från Delhipanelen att patienter med lågt antal PACS [-----]. Utifrån tillståndets oförutsägbara förlopp och svåra konsekvenser av otillgängligt läkemedel anser TLV att detta resonemang inte är rimligt. TLV:s anlitate expert har bekräftat att det inte är rimligt att anta att en patient skulle förskrivas mindre än två doser Epistatus under ett år.

Slutligen är antagandet om [-----] tidshorisont mycket svagt underbyggt. Detta beror bland annat på att hållbarheten för Buccolam kan uppgå till 18 månader, varför antagandet om [-----] blir osäkert. Hållbarheten för Epistatus är 14 månader. Men eftersom regleringen av receptbelagda läkemedels hållbarhet vid expedieringstillfälle endast anger att hållbarheten ska vara rimlig i förhållande till den sannolika tidshorisonten för förbrukning, är det emellertid svårt att göra en avgränsning. TLV anser att patienter kan förbruka Epistatus eller Buccolam under en längre tidsperiod än [-----].

I TLV:s känslighetsanalyser baserade på företags hälsoekonomiska modell antas att patienter förbrukar minst två förpackningar Epistatus per år med hänvisning till ovan resonemang.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att patienter förbrukar minst två förpackningar Epistatus per år. Redan vid ett sådant antagande överstiger kostnaden för användning av Epistatus kostnaden för användning av Buccolam (se avsnitt: 2.2.1 *Kostnader för läkemedlet*). Två förpackningar Epistatus (två doser) kostar mer än en förpackning Buccolam (fyra doser). TLV bedömer att företags antaganden om antal epileptiska anfall i den hälsoekonomiska analysen är osäkra och har inte vidare granskat dessa i detalj (gäller även jämförelse vid förlängd tidshorisont).

TLV presenterar även känslighetsanalyser som bygger på företags hälsoekonomiska modell. TLV anser dock att dessa ska tolkas med försiktighet bland annat eftersom det är osäkert om de data som ligger till grund för modellen är representativa för svenska patienter.

2.1.1 Företags analys med förlängd tidshorisont

Företaget har under utredningen kommit in med en kompletterande analys som studerar skillnader i kostnad mellan Buccolam och Epistatus under en längre tidshorisont som sträcker sig

över [-----]. I denna analys [-----], vilket innebär att [-----]. Detta innebär i sin tur att kostnadsjämförelsen genererar ett resultat för det första året och ett annat resultat för följande år.

TLV:s diskussion

TLV noterar att företaget har antagit en längre tidshorisont i analysen för Epistatus utan att på motsvarande sätt ta hänsyn till [-----] för Buccolam. Företaget har dessutom inte motiverat de antaganden som görs kring uthämtning och kassation av Buccolam respektive Epistatus.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den kompletterande analysen med förlängd tidshorisont inte speglar läkemedelsförbrukningen för Buccolam på ett korrekt sätt.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Epistatus finns i en styrka (10 mg/1 ml) och förpackningen innehåller endast en dos. Ansökt AUP per förpackning och enhet är 525 kronor.

Jämförelsealternativet Buccolam (10 mg/2 ml) innehåller fyra doser per förpackning, där en förpackning kostar 954 kronor (fastställt AUP). I tabell 2 anges pris per dos för de båda alternativen. Läkemedelskostnaden för varje enskild patient är beroende av antalet anfall som sker.

Tabell 2. Läkemedelskostnad (AUP) per dos för Epistatus och Buccolam.

Läkemedel	1 dos	2 doser	3 doser	4 doser	5 doser
Epistatus	524,50 kr	1 049,00 kr	1 573,50 kr	2 098,00 kr	2 622,50 kr
Buccolam	238,51 kr	477,03 kr	715,54 kr	954,05 kr	1 192,55 kr

Eftersom Buccolam endast säljs i förpackningar om 4 doser, skulle kostnaderna med kassation i åtanke istället se ut som i tabell 3, där kostnaden anges per hela förpackningar istället för per dos.

Tabell 3. Läkemedelskostnad (AUP) per dos för Epistatus och Buccolam, baserat på förpackningsstorlek.

Läkemedel	1 dos	2 doser	3 doser	4 doser	5 doser
Epistatus	524,50 kr	1 049,00 kr	1 573,50 kr	2 098,00 kr	2 622,50 kr
Buccolam	954,05 kr	954,05 kr	954,05 kr	954,05 kr	1 908,10 kr

TLV:s diskussion

Företaget anger att fördelen med en 1-dosförpackning är minskad kassation av oanvända doser som passerat hållbarhetsdatum. Detta är särskilt applicerbart på en låg-frekvenspopulation med maximalt två anfall per år. TLV har tidigare bedömt att kassation kan ses som en faktisk kostnad i de fall det har ansetts skäligt. Att minska kassationen av midazolam har även lyfts som en fördel av TLV:s kliniska expert.

Även om det går att se att majoriteten av patienter hämtar ut en förpackning Buccolam per år anser TLV att det inte säger något om förbrukning och reservdoser för användning av låg-frekvenspatienter, och därför inte går att överföra till hur ett förskrivningsmönster skulle se ut för 1-dosförpackningar.

TLV har under utredningen tillfört ärendet data från Socialstyrelsens läkemedelsregister. Dessa data visar att en majoritet av patienterna hämtar ut en förpackning Buccolam per år

enligt tabell 10 (se: *Appendix I*). Det går dock inte att dra några säkra slutsatser om antalet doser en genomsnittspatient behöver av Buccolam per år eftersom läkemedlet enbart finns tillgängligt i förpackningar innehållandes fyra doser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det i detta fall är rimligt att räkna på kostnad utifrån förpackningar istället för per dos eftersom Buccolams förpackning inte går att dela upp. Kostnaden per förpackningar speglar bäst den faktiska kostnaden.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har inte inkluderat några vårdkostnader eller annat resursutnyttjande förutom läkemedelskostnad i kostnadsjämförelsen.

3 Resultat

TLV bedömer att kostnaden för användning av Epistatus överstiger kostnaden för användning av Buccolam. Två doser Epistatus kostar mer än fyra doser Buccolam, vilket innebär att kostnaden för Epistatus överstiger kostnaden för Buccolam oavsett anfallsfrekvens och antal reservdoser.

TLV presenterar även känslighetsanalyser som baseras på företagets hälsoekonomiska modell. Även dessa analyser tyder på att kostnaden för användning av Epistatus överstiger kostnaden för användning av Buccolam.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan anges de viktigaste antagandena i företagets grundscenario.

- Företaget presenterar sitt grundscenario över ett spann med olika antaganden om uthämtning av Epistatus.
 - Företaget antar att patienter förbrukar [-----] förpackningar Epistatus [-----].
- Företaget utgår från brittiska data från en Delhipanel för att göra uppskattningar av antal långdragna, akuta anfall (PACS) per år.
 - Företaget inkluderar enbart patienter med få årliga anfall per år (motsvarande 0-2 PACS).

Notera att i begreppet förbrukning ingår både anfallsbrytande doser och reservdoser som aldrig används.

Övriga antaganden i företagets grundscenario anges i avsnitt 2.1 *Företagets kostnadsjämförelse mellan Epistatus och Buccolam*.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar i sitt grundscenario att låg-frekvenspatienter endast förbrukar [-----]. Skillnaden i resultaten beror på olika antaganden kring hur många reservdoser patienter har utöver de som förbrukas. Företaget antar i sina beräkningar att genomsnittsförbrukningen av Epistatus för låg-frekvenspatienter uppgår till 1,53 doser.

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenari (inkluderar patienter som får [-----] per år)

Antagande om förbrukning	Genomsnittlig förbrukning		Kostnad per patient		Skillnad i kostnad
	Epistatus	Buccolam	Epistatus	Buccolam	
Patienter förbrukar [-----]	1,53 doser	4,0 doser	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Patienter förbrukar [-----]	2,5 doser	4,0 doser	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr

Tabell 5. Resultat i företagets kompletterande analys med en förlängd tidshorisont (inkluderar patienter som får [---] PACS per år)

Antagande om förbrukning	Förbrukning		Kostnad per patient		Skillnad i kostnad
	Epistatus	Buccolam	Epistatus	Buccolam	
År 1: genomsnittlig förbrukning första året	2,5 doser	4,0 doser	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
År 2 och framåt: patienter [-----]	2,0 doser	4,0 doser	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Variationer i antaganden om [-----] har testats i olika känslighetsanalyser. Företaget har analyserat utfallet av att hela populationen med PACS använder Epistatus och inte bara de med få anfall per år, utifrån tre olika scenarion:

1. samtliga patienter förbrukar endast [-----] per år,
2. samtliga patienter förbrukar [-----] per år,
3. patienter som får [---] anfall per år [-----] och patienter som får [---] anfall per år [-----].

I tabell 6 kan man se utfallet av känslighetsanalyserna som visar att kostnaden för användning av Epistatus är högre för den patientgrupp som förbrukar fler läkemedelsdoser. Med antagandet att låg-frekvenspopulationen bara får förbruka [-----] och resterade patientpopulation får förbruka [-----], sjunker kostnaden något. I samtliga av företagets känslighetsanalyser överstiger kostnaden för användning av Epistatus kostnaden för användning av Buccolam.

Tabell 6. Resultat i företagets känslighetsanalyser (inkluderar patienter som får [-----] PACS per år).

S*	Antagande om förbrukning	Genomsnittlig förbrukning		Kostnad per patient		Skillnad i kostnad
		Epistatus	Buccolam	Epistatus	Buccolam	
1	Patienter förbrukar [-----]	4,0 doser	6,4 doser	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
2	Patienter förbrukar [-----]	5,0 doser	6,4 doser	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
3	Patienter som får [---] PACS förbrukar [-----] per år, resterande [---] PACS) förbrukar [-----] per år.	4,4 doser	6,4 doser	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr

*Scenario

3.2 TLV:s grundscenari

TLV bedömer att det är rimligt att utgå från att patienter i genomsnitt förbrukar *minst två* förpackningar Epistatus. Vid ett sådant antagande är kostnaden för användning av Epistatus

högre än kostnaden för användning av Buccolam (oavsett anfallsfrekvens och preferens kring reservdoser). Två förpackningar Epistatus (två doser) kostar 1 049 kronor och en förpackning Buccolam (fyra doser) kostar 954 kronor.

Skillnaden i läkemedelskostnad stiger ytterligare om patienter antas förbruka exempelvis tre istället för två förpackningar Epistatus. Tre förpackningar Epistatus (tre doser) kostar 1 574 kronor, jämfört med 954 kronor för en förpackning (fyra doser) Buccolam (se avsnitt: 2.2.1. *Kostnader för läkemedlet*).

3.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

TLV presenterar även resultat baserade på företagets hälsoekonomiska modell. Även dessa resultat tyder på att kostnaden för användning av Epistatus överstiger kostnaden för användning av Buccolam.

TLV gör i dessa känslighetsanalyser samma antaganden som företaget i sin grundanalys frånsett antalet doser som förbrukas av patienter med få antal anfall (PACS) per år. Dessa antaganden i TLV:s känslighetsanalyser anges nedan:

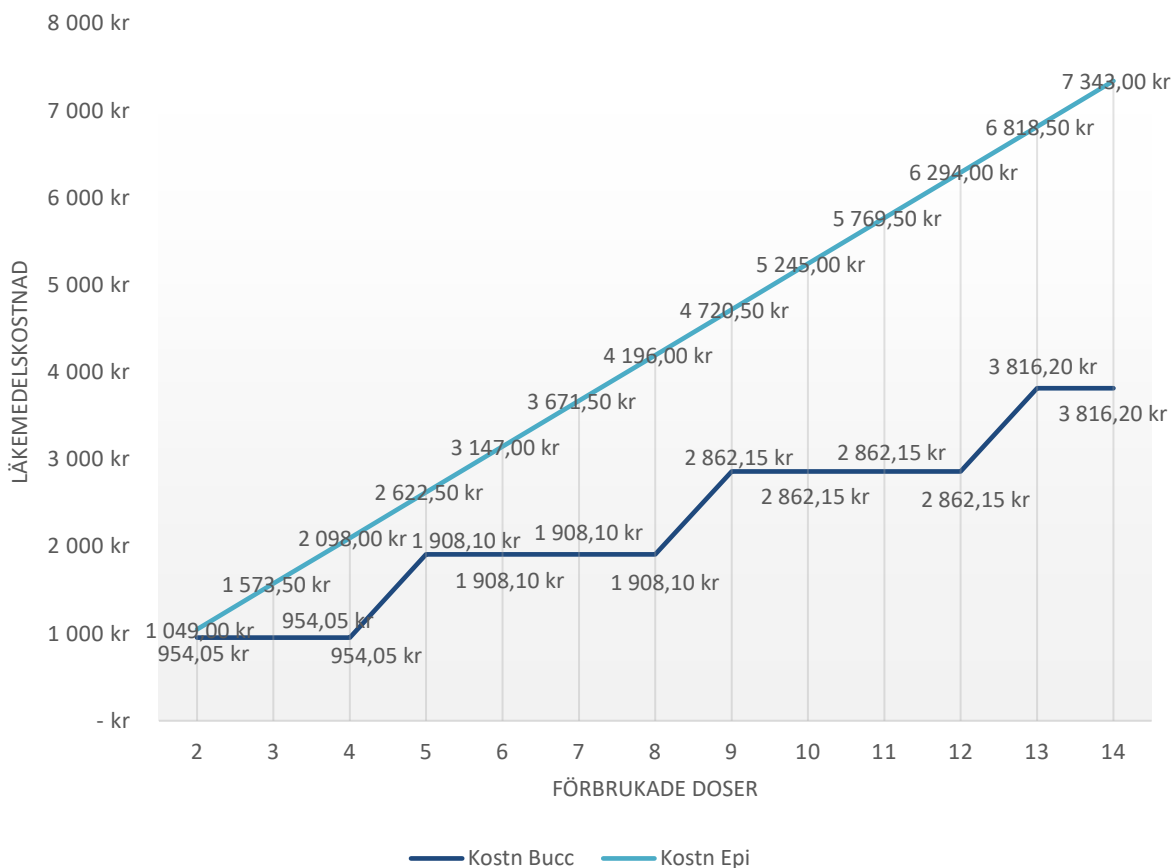
- Vid en anfallsfrekvens om noll anfall per år antar TLV att patient/vårdare har en dos tillgänglig för ett eventuellt anfall och ytterligare *minst* en dos för att inte stå utan läkemedel tills nästa anfall inträffar.
- Vid en anfallsfrekvens om 1-2 anfall per år antar TLV att 1-2 doser förbrukas för att bryta anfällen, ytterligare en dos finns tillgänglig för ett eventuellt nästa anfall, och ytterligare en dos finns tillgänglig för att inte stå utan läkemedel tills nästa anfall inträffar.

Nedanstående tabell 7 visar den årliga genomsnittskostnad per patient vid olika antaganden om antal PACS. I samtliga känslighetsanalyser överstiger kostnaden för användning av Epistatus kostnaden för användning av Buccolam.

Tabell 7. Resultat TLV:s känslighetsanalyser som bygger på företagets hälsoekonomiska analys

Population	Förbrukning		Kostnad per patient		Skillnad i kostnad	Antagande om förbrukning
	Epistatus	Buccolam	Epistatus	Buccolam		
0 PACS	2,0 doser	4,0 doser	1 049,00 kr	954,05 kr	94,95 kr	Patienter förbrukar två doser mer än antal anfall per år
1 PACS	3,0 doser	4,0 doser	1 573,50 kr	954,05 kr	619,45 kr	Patienter förbrukar två doser mer än antal anfall per år
2 PACS	4,0 doser	4,0 doser	2 098,00 kr	954,05 kr	1 143,95 kr	Patienter förbrukar två doser mer än antal anfall per år
Population	Genomsnittlig förbrukning		Kostnad per patient		Skillnad i kostnad	Antagande om förbrukning
	Epistatus	Buccolam	Epistatus	Buccolam		
0-24 PACS	5,0 doser	6,4 doser	2 622,50 kr	1 528,85 kr	1 093,65 kr	Patienter förbrukar två doser mer än antal anfall per år

I nedanstående diagram (figur 1) följer anfallsfrekvensen läkemedelskostnad (inklusive kassation). Diagrammet visar att skillnaden i kostnad mellan Epistatus och Buccolam ökar om Epistatus används utanför låg-frekvenspopulationen (0-2 PACS per år). Det är också synligt i diagrammet att kostnaden för Epistatus överstiger kostnaden för Buccolam i alla konstellationer förutom för patienter med noll PACS som endast förbrukar, enligt företaget, i snitt 1,53 doser per år.



Figur 1. Läkemedelskostnad i relation till förbrukning per dos

3.2.2 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten kring resultatet, att kostnaden för användning av Epistatus är högre än kostnaden för användning av Buccolam, är låg. Det är svårt att helt utesluta att det skulle kunna finnas patienter som enbart kommer förbruka en förpackning Epistatus. TLV anser dock att det inte finns något i robust stöd för ett sådant antagande.

Det finns osäkerhet kring företagets hälsoekonomiska analys som bygger på uppgifter från en Delphi-panel. TLV anser att det är svårt att bedöma lämpligheten i att använda en Delphi-panel som i detta fall utfördes i Storbritannien. Det finns bland annat osäkerheter kring panelens metod och utformning, samt om resultaten är representativa för svenska patienter som är aktuella för behandling med Epistatus.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget har inkommit med en marknadsprognos över [--] år som uppskattar försäljning av antalet förpackningar Epistatus. Utifrån ansökt AUP 2019 uppskattas [-----] enligt tabell 8 nedan med 3 procent diskontering.

Tabell 8. Förväntad [-----] av Epistatus under en [-----] (avrundat till närmaste heltal).

	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Förpackningar	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AUP	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning om försäljning under en [-----] kan vara rimlig, även om det finns risk för att den är överskattad. Epistatus riktar sig till patienter med få anfall (PACS) och TLV har inte getts anledning att tro att denna andel patienter ökar över tid, eller att samma andel patienter förbrukar ett högre antal doser.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att kostnaden för användning av Epistatus överstiger kostnaden för användning av Buccolam.

TLV presenterar i sitt grundscenario beräkningar som visar skillnad i läkemedelskostnad mellan Epistatus och Buccolam. I känslighetsanalyser presenterar TLV resultat som bygger på företagets hälsoekonomiska analys. I TLV:s grundscenario och samtliga känslighetsanalyser överstiger kostnaden för användning av Epistatus kostnaden för användning av Buccolam.

TLV anser att resultaten i TLV:s grundscenario är förknippade med låg osäkerhet. Det finns dock en osäkerhet i företagets hälsoekonomiska analys. Detta beror bland annat på att det är osäkert om de data som används i modellen (brittiska data från en Delhipanel) är representativa för svenska patienter.

Sammantaget bedömer TLV att företaget inte har kunnat visa att kostnaden för användning av Epistatus är rimlig.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Myndigheter motsvarande TLV i Storbritannien (NICE, The National Institute for Health and Care Excellence) och Danmark (Lægemiddelstyrelsen) har utifrån landets rådande kriterier valt att subventionera Epistatus munhålelösning 10 mg/ml. Danmarks godkännande grundar sig i stort på att majoriteten av patienter hämtar ut endast ett 4-pack Buccolam per år. Dessutom lades viss vikt på att midazolam är ett narkotikaklassat läkemedel och att minskande av kassation är därmed särskilt motiverat för dessa typer av läkemedel.

4.2 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 senaste aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 9. Företagets rapporterade uppgifter om produktens prisnivå i andra länder

Produkt	Land	Förpackningsstorlek	Pris (LV)	Subventionsstatus
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

LV = landets valuta

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.

6 Synpunkter från externa parter

För att utröna om Epistatus kan bidra med ytterligare effekter genom att utgöra ett substitutionsläkemedel vid tillfällen då liknande läkemedel inte kan tillhandahållas har Läkemedelsverket konsulterats för eventuella restnoteringar.

6.1 Synpunkter från andra myndigheter

Den 18 september 2019 begärde TLV ut all eventuell information om restnoteringar för Buccolam från Läkemedelsverket. Den 19 september 2019 redovisade Läkemedelsverket att det inte fanns några restnoteringar rapporterade för läkemedlet Buccolam från 2013 fram till dåvarande datum (ärendenr 2.1.2-2019-075873). Utifrån denna information bedömer TLV att det inte finns ett stort behov för substitutionsläkemedel på marknaden.

7 Sammanvägning

Epilepsi är en sjukdom som utvecklas i hjärnan och som kännetecknas av en varaktig benägenhet att generera krampanfall. Det finns flera typer av epilepsi och stor variation i hur ofta en patient upplever anfall. Epilepsianfall som varar längre än fem minuter eller fem minuter längre än vad som är vanligt för den enskilda individen kallas även långdragna, akuta konvulsiva anfall. Företaget har uppskattat att ca [----] patienter i Sverige får långdragna, akuta anfall. TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som hög eftersom långdragna, akuta anfall kan leda till svåra följder för patienten.

Epistatus är en munhålelösning som tillhandahålls i förfyllda endossprutor. Läkemedlets indikation är behandling av långdragna, akuta konvulsiva epileptiska anfall hos barn och ungdomar i åldrarna 10 till <18 år och får endast administreras av förälder/vårdare till patient som har fått diagnosen epilepsi. Den aktiva substansen midazolam tillhör gruppen bensodiazepiner. Läkemedlet påverkar främst det centrala nervsystemet och verkar spänningslösande, muskelavslappande och ångestdämpande.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är Buccolam (midazolam) med motiveringen att det innehåller samma aktiva substans, har samma beredningsform och samma indikation som Epistatus. Buccolam är det läkemedel som används för ändamålet i störst utsträckning i svensk klinisk vardag.

Den aktiva substansen i sig samt den kliniska effekten av midazolam vid behandling av långdragna, akuta anfall hos epilepsipatienter klassades av EMA som välkänd och som tillsammans med två farmakokinetiska studier ligger till grund för EMA:s godkännande 2017. TLV bedömer i likhet med EMA jämförbar effekt och säkerhet mellan Epistatus och Buccolam.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där Epistatus jämförs mot Buccolam i en kostnadsjämförelse. Den hälsoekonomiska analysen är en kostnadsjämförelse som utgår från att behandlingarna är effektmässigt jämförbara och studerar därför enbart skillnader i kostnad mellan behandlingsalternativen. I analysen tillämpas olika antaganden om läkemedelsförbrukning och reservsprutor. Företaget har inkommit med data från en Delphi-panel i Storbritannien som ligger till grund för dessa antaganden. TLV bedömer att skattningar från denna Delphi-panel innebär stora osäkerheter.

I kostnadsjämförelsen utgör låg-frekvenspopulationen företagens grundscenario eftersom Epistatus är främst lämpad för patienter med få anfall då läkemedlet förskrivs i förpackningar om 1 dos. Buccolam förskrivs i förpackningar om 4 doser och förväntas därmed innebära en kassation av oanvända doser som passerat hållbarhetsdatum. TLV bedömer i detta fall att kostnaden för hela förpackningar ska användas i en kostnadsjämförelse.

TLV antar i sitt grundscenario att *patienter kommer förbruka minst två förpackningar Epistatus per år*. Två doser Epistatus kostar mer än fyra doser Buccolam, vilket innebär att kostnaden för Epistatus överstiger kostnaden för Buccolam. Två förpackningar Epistatus (två doser) kostar 1109 kronor och en förpackning Buccolam (fyra doser) kostar 954 kronor. TLV:s grundscenario skiljer sig från företagens där olika antagande om läkemedelsförbrukning och reservdoser görs. TLV presenterar även resultat från analyser som studerar hur kostnaderna förhåller sig mellan Epistatus och Buccolam utifrån företagens antaganden.

TLV bedömer att osäkerheten kring resultatet, att kostnaden för användning av Epistatus är högre än kostnaden för användning av Buccolam, är låg.

TLV bedömer mot bakgrund av ovan att kostnaden för användning av Epistatus inte är rimlig. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Epistatus ska ingå i läkemedelsförmånerna.

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.

Appendix I

Tabell 10. Uthämningsfrekvens av jämförelsealternativet Buccolam på apotek av patientgruppen 10 - 18 år.

År	1 uthämt.	2 uthämt.	>2 uthämt.	Tot. Patienter	1 uthämt. (%)	>1 uthämt. (%)
2014	777	256	240	1273	61%	39%
2015	1056	267	288	1611	66%	34%
2016	1333	396	395	2124	63%	37%
2017	1516	466	461	2443	62%	38%
2018	1682	584	528	2794	60%	40%
2019	1332	415	304	2052	65%	35%

Källa: Socialstyrelsens läkemedelsregister.