

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Dinetrel (amantadin)

Utvärderad indikation

Levodopainducerade dyskinesier vid Parkinsons sjukdom

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Dinetrel
Aktiv substans	amantadin
ATC-kod	NO4BB01
Beredningsform	Kapsel, hård
Företag	2Care4 Generics ApS
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-06-18
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Parkinsons sjukdom, antidyskinetikum
Relevant jämförelsealternativ	Inget tillägg till övrig medicinerings mot Parkinsons sjukdom
Antal patienter i Sverige	Cirka 20 000 personer med Parkinsons sjukdom varav
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----- ----- -----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka [-----] kronor (Parkinsons sjukdom)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Dinetrel	100 mg	56 kapslar	510,00	566,45

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Martin Moberg (medicinsk utredare), Andreas Böhlin (hälsoekonom) och Åsa 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 beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3991/2021

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 1	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

- Levodopabehandling – den vanligaste behandlingen mot Parkinsons sjukdom – kan med tiden ge upphov till dyskinesier vilket är ofrivilliga rörelser eller muskellåsningar.
- Dinetrel (amantadin) är godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom men användningsområdet är främst levodopainducerade dyskinesier i samband med Parkinsons sjukdom. Amantadin har tidigare förskrivits på licens varför TLV har beviljat tillfällig subvention för Dinetrel under utredningen av företagets subventionsansökan.
- TLV bedömer att ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering är relevant jämförelsealternativ till Dinetrel.
- Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk kostnadsnyttoanalys där behandling med Dinetrel jämförs mot ingen tilläggsbehandling för patienter inom indikationen. Tidshorizonten i analysen är ett års behandling.
- Företaget antar att Dinetrel kan [-----] i hälsorelaterad livskvalitet som i studier har uppmätts mellan patienter med Parkinsons sjukdom som har dyskinesier och patienter med Parkinsons sjukdom utan dyskinesier.
- Ansökt pris för Dinetrel är 566,45 kronor AUP för en förpackning om 5600 mg (56 tabletter).
- I företagets hälsoekonomiska analys motsvarar behandling med Dinetrel en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår omfattande mellan 141 000 kronor och 563 000 kronor.
- I TLV:s grundscenario antas att Dinetrel [-----] i hälsorelaterad livskvalitet som i studier har uppmätts mellan patienter med Parkinsons sjukdom som har dyskinesier och patienter med Parkinsons sjukdom utan dyskinesier.
- I TLV:s grundscenario motsvarar behandling med Dinetrel en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår omfattande 563 000 kronor. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan 467 000 kronor och 731 000 kronor.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Parkinsons sjukdom med levodopainducerade dyskinesier.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
3	Hälsoekonomi.....	10
3.1	Effektmått.....	10
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
4	Resultat.....	13
4.1	Företagets grundscenario.....	14
4.2	TLV:s grundscenario.....	15
	Budgetpåverkan.....	16
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	17
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	17
6	Regler och praxis.....	17
6.1	Den etiska plattformen.....	17
6.2	Författningstext m.m.	17
7	Sammanvägning.....	17
8	Referenser.....	19
	Bilagor.....	21
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	21

1 Bakgrund

Amantadin har tidigare förskrivits på licens för behandling av patienter med Parkinsons sjukdom. TLV beslutade därför den 12 januari 2022 att bevilja tillfällig subvention under utredningen av företagets subventionsansökan.

2 Medicinskt underlag

2.1 Parkinsons sjukdom med levodopainducerade dyskinesier

Nedanstående text är om inte annat anges hämtad från Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom som utgavs 2016.

Parkinsons sjukdom är en kronisk, neurologisk sjukdom. Vid Parkinsons sjukdom förstörs de nervceller som tillverkar dopamin, som är en signalsubstans som hjärnan använder för att skicka signaler mellan hjärncellerna. När dessa celler förstörs får hjärnan svårare att kontrollera de nervsignaler som styr kroppens rörelser. Det går inte att bli frisk från sjukdomen, men det finns olika behandlingar som minskar besvären.

Sjukdomen kännetecknas av olika motoriska symtom, såsom långsammare eller minskad rörlighet, muskelstelhet, skakningar och balanssvårigheter. De motoriska symtomen tilltar kontinuerligt med tiden. Förutom motoriska symtom kan patienterna också få en lång rad icke-motoriska symtom. Det kan vara gastrointestinala symtom, urologiska symtom, demens, psykiatriska symtom, sömnstörningar, dagtrötthet, viktförändringar och smärta. En del av dessa icke-motoriska symtom kan debutera före de motoriska svårigheterna. Det gäller bland annat försämrat luktsinne, sömnstörningar, depression och förstoppning. Andra icke-motoriska symtom, såsom demens, kommer senare i sjukdomsförloppet.

Sjukdomsförloppet brukar delas in i ”tidig fas”, ”fluktuationsfas” och ”komplikationsfas”. I tidig fas har läkemedelsbehandling oftast god effekt på de motoriska symtomen. I fluktuationsfas återkommer symtomen periodvis under dagen trots noggrann behandling och i denna fas är dyskinesier vanliga (se nedan). Efter ungefär tio år efter sjukdomsdebuten inträder komplikationsfasen där patienten upplever normal rörlighet endast under begränsade delar av dagen.

I Sverige finns minst 20 000 personer med Parkinsons sjukdom [1]. De flesta insjuknar vid 65 års ålder, men tio procent är yngre än 40 år. Något fler män än kvinnor insjuknar i sjukdomen, men på grund av kvinnors högre medellivslängd är antalet män och kvinnor med sjukdomen relativt lika.

Första linjens behandling vid Parkinsons sjukdom är levodopa i fast kombination med en perifert verkande dekarboxylashämmare. Behandling med levodopa kan med tiden leda till en rad komplikationer där dyskinesier och fluktuationer ingår. Inom fem år har 70–90 procent av yngre patienter terapibegränsande dyskinesier och 50 procent av äldre patienter har besvärande fluktuationer.

Dyskinesier är onormala rörelser i form av överrörlighet i så kallad *ON-period* eller dystoni i så kallad *OFF-period*. *ON-period* är tiden då patienten har gynnsam läkemedelseffekt av t.ex. levodopa och *OFF-period* är tiden mellan *ON-perioder* utan tillräcklig läkemedelseffekt då parkinsonssymtom tilltar i dosglappet mellan läkemedelsintag. Dosglapp är typiskt vid behandling med levodopa men finns även för andra läkemedel på området [2]. Har en gång dyskinesier uppkommit genom en för kraftig dopaminstimulering är patienten ”primad” och ett instabilt tillstånd symtom kallat *ON/OFF-syndrom* föreligger med mer eller mindre snabba fluktuationer mellan rörlighet och orörlighet – ibland i form av att den drabbade ”fryser” mitt i en rörelse.

2.2 Läkemedlet

Dinetrel innehåller den aktiva substansen amantadin och godkändes i Sverige 2019 via en decentraliserad procedur där Storbritannien och Irland var referensland. Amantadin har tidigare förskrivits på licens i Sverige varför Dinetrel har beviljats tillfällig subvention under utredningen av denna subventionsansökan. Från år 2006 till 2020 har antalet patienter som hämtat ut amantadin varierat mellan knappt 800 och drygt 1200 enligt uppgift från Socialstyrelsens läkemedelsregister.

2.2.1 Indikation

Parkinsons sjukdom.

2.2.2 Verkningsmekanism

Amantadin är en NDMA-antagonist. Överaktivitet av glutamaterg neurotransmission har påvisats i samband med parkinsonsymtom. Det antas att den kliniska effekten av amantadin förmedlas genom hämning av glutamatreceptorsubtypen NMDA. Därtill kan amantadin också ha viss antikolinerg aktivitet.

2.2.3 Dosering/administrering

I början 100 mg dagligen under den första veckan, varefter dosen höjs till 100 mg två gånger dagligen. Dosen kan titreras enligt tecken och symtom. Doser som överskrider 200 mg dagligen kan ge ytterligare symtomlindring men också medföra tilltagande toxicitet. Den dagliga dosen ska inte överstiga 400 mg. Dosen ska höjas gradvis med minst en veckas intervall. Eftersom patienter över 65 år tenderar ha lägre njurclearance och följaktligen högre plasmakoncentrationer, ska den lägsta effektiva dosen användas.

Amantadin börjar verka inom några dagar men kan verka förlora sin effekt efter några månaders kontinuerlig behandling. Effektens varaktighet kan förlängas genom en 3–4 veckors behandlingspaus vilket verkar återställa aktiviteten. Under den här tiden ska andra samtidiga behandlingar mot Parkinsons sjukdom fortsätta eller behandling med lågdos levodopa sättas in om det är kliniskt nödvändigt.

Amantadin ska sättas ut gradvis, till exempel genom att halvera dosen med veckovisa intervall. Plötsligt avbrytande av behandlingen kan förvärra sjukdomen, oberoende av hur patienten har svarat på behandlingen

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationer från *Swedish Movement Disorder Society (SWEMODIS)* från 2019 [3]

Behandlingsrekommendationerna från SWEMODIS skiljer på behandling av begynnande symtomfluktuation och behandling av svårbehandlade motoriska symtom.

Behandling vid begynnande symtomfluktuation

Vid begynnande symtomfluktuation riktar behandlingsrekommendationer in sig på behandling av OFF-syndrom och överrörlighetssymtom. Åtgärder för OFF-syndrom inkluderar uppdelning av levodopadosen över fler tillfällen, tillägg av COMT- eller MAO-B-hämmare, dopaminagonister samt, om symtomen kommer nattetid, dosering även på natten. För överrörlighetssyndrom är den första åtgärden att försöka sänka enskilda doser av levodopa och farmakologiskt eftersträva så jämn dopaminstimulering som möjligt. Detta kan ske genom reduktion av levodopadoser och ersättande av en del av levodopadosen med dopaminagonist om det är möjligt. Tillägg av amantadin kan övervägas om ordinarie medicinering inte kan sänkas. Vissa patienter är hjälpta av memantin, men detta läkemedel används då utanför godkänd indikation (måttlig till svår Alzheimers sjukdom).

Behandling av svårbehandlade motoriska symtom

För en andel av patienterna blir det gradvis svårare att få stabil behandlingseffekt med levodopa. Om man behöver ge fem doser levodopa eller mer per dag, sjukdomen har pågått i mer än tre år och patienter har fler än en till två timmar besvärande OFF-period per dag bör man överväga så kallad avancerad behandling. Med avancerad behandling menas oftast djup-elektrostimulering och behandling med bärbara pumpar (apomorfin och levodopa-karbidopa intestinal gel). Ibland har även behandling med injektionspenna (apomorfin) räknats in i denna kategori.

Apomorfin

Apomorfin injektionspenna administreras i underhuden och är godkänt för behandling motorisk svängningar (ON-OFF problem) av när orala parkinsonläkemedel inte ger fullgod kontroll. Apomorfin kan även ges med infusionspump och är då lämpligt vid signifikanta problem med fluktuationer i verkan av medicineringen och/eller överörlighet, trots optimerad behandling med tabletter och/eller plåster.

Levodopa-karbidopa intestinal gel (Duodopa)

Duodopa intestinal gel administreras i tolvfingertarmen eller tunntarmens övre del via en permanent sond som sätts in med så kallad perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG). Behandlingen är relativt invasiv och kan övervägas hos patienter i fluktuationsfas som har besvärande symtomfluktuationer trots optimerad peroral terapi. Duodopa är godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi, när tillgängliga kombinationer av parkinsonmedicinering inte gett tillfredställande resultat. Duodopa ges ofta som monoterapi vilket innebär att all annan parkinsonbehandling kan sättas ut.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget menar att patienter som är aktuella för behandling med Dinetrel tidigare har behandlats med licensförskrivet amantadin och att patienterna inte förväntas lämnas obehandlade med tanke på svårighetsgraden hos dyskinesier. Företaget har dock valt ingen tilläggsbehandling som jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen eftersom amantadin är den enda farmakologiska behandlingen av dyskinesier innan man går vidare till mer avancerade och dyra terapier som Duodopa och djupelektrostimulering.

TLV:s diskussion

TLV har i ett tidigare subventionsärende för Dinetrel (dnr 1106/2021) inhämtat kliniskt expertutlåtande som anger att behandling med Duodopa intestinal pump kan övervägas för behandling av patienter med dyskinesier eftersom studier pekar på att man kan uppnå jämförbar symtomlindring med mindre andel dyskinesier jämfört med oralt levodopa. Duodopabehandling är dock krävande och utgör inte en heltäckande lösning för hela patientgruppen eftersom förbättring avseende dyskinesier inte uppnås hos alla. TLV konstaterar att SWEMODIS behandlingsriktlinjer förespråkar att orala behandlingsalternativ ska ha uttömts innan pumpbehandling blir aktuellt, vilket indikerar att amantadin inte ligger på samma steg i behandlingstrappan som Duodopa. Detta styrks av experten som uppger att patienter med besvärande dyskinesier kan få pröva amantadin innan man tar ställning till pumpbehandling. Enligt SWEMODIS riktlinjer bör sänkning av enskilda doser av ordinarie medicin, så som levodopa, vara första åtgärd vid besvärande dyskinesier och tillägg av amantadin kan övervägas om ordinarie medicinering inte kan sänkas [3].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering är relevant jämförelsealternativ till Dinetrel. Detta eftersom behandling med amantadin om möjligt bör föregås av sänkning av ordinarie medicinering som kan ha orsakat dyskinesierna samt att avancerade behandlingsalternativ som Duodopa i de flesta fall bedöms komma

efter amantadin i behandlingstrappan baserat på relevanta behandlingsrekommendationer och expertråd.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för Parkinsons sjukdom som medelhög till hög på en äldre skala för svårighetsgradsbestämning med de tre skalstegen låg, medelhög och hög (dnr 2558/2014).

Företaget har i sin ansökan refererat till tvärsnittsstudier där hälsorelaterad livskvalitet uppmätts hos patienter med Parkinsons sjukdom som tyder på att dyskinesier har en negativ inverkan på hälsorelaterad livskvalitet som är oberoende av andra sjukdomssymtom.

TLV:s diskussion

Parkinsons sjukdom är en kronisk och progredierande sjukdom med gradvis tilltagande motoriska symtom som kan medföra nedsatt funktionsförmåga. Patienterna har ofta kognitiva problem som hjärntrötthet, nedsatt psykisk uthållighet, arbetsminne, tankeförmåga och planeringsförmåga. Perioder av sömnbrist, ångesttillstånd och depression är vanligt förekommande. Läkemedelsbehandling har vanligtvis god effekt i tidig sjukdomsfas men i den påföljande fluktuationsfasen, där levodopainducerade dyskinesier är vanliga, återkommer de motoriska symtomen periodvis under dagen trots noggrann behandling. Efter ytterligare några år övergår sjukdomen i så kallad komplikationsfas där normal rörlighet endast upplevs under begränsade delar av dagen och mer avancerad behandling krävs. Livslängden är vanligtvis endast obetydligt förkortad av sjukdomen.

TLV:s bedömning: Parkinsons sjukdom med levodopainducerade dyskinesier bedöms på gruppnivå ha hög svårighetsgrad. Detta eftersom Parkinsons sjukdom med levodopainducerade dyskinesier bedöms ha hög inverkan på den drabbades hälsorelaterad livskvalitet och tillståndet är obotligt, kroniskt och progredierande.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Företagets marknadsföringsgodkännande är baserat på en bioekvivalensstudie men som underlag för sin subventionsansökan har företaget kommit in med flera randomiserade studier som jämför amantadins effekt och säkerhet med placebo vid behandling av Parkinsons sjukdom samt en metaanalys av amantadin för behandling av dyskinesier vid Parkinsons sjukdom.

Tabell 1 Sammanfattning av aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Ory-Magne m.fl. (2014) [4]	Multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebo-kontrollerad utsättningsstudie i Frankrike. Patienter med redan pågående behandling med amantadin randomiserades till fortsatt amantadinbehandling eller byte till placebo. Uppföljningslängd: 3 månader	Placebo	N=57 Patienter med Parkinsons sjukdom och dyskinesier som behandlats med amantadin ≥ 200 mg per dag i minst 6 månader.	Resultaten visade att patienter som bytte från amantadin till placebo fick förvärrade dyskinesier uppmätt i resultat på skalan UPDRS IV frågorna 32 och 33 ($p=0,003$). Signifikant fler avslutade studien i förtid pga. dyskinesier i placebogruppen (62 %) jämfört med amantadin-gruppen (11 %).

Wolf m.fl. (2010) [5]	Multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebo-kontrollerad utsättningsstudie i Österrike. Patienter med redan pågående behandling med amantadin randomiserades till fortsatt amantadin-behandling eller byte till placebo. Uppföljningslängd: 3 veckor.	Placebo	N=32 Patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom och motorkomplikationer pga. l-dopa behandling. Stabil behandling med amantadin under minst ett års tid.	Patienterna i placebo-gruppen hade en ökad intensitet och varaktighet av dyskinesi-besvären medan motsvarande förändring ej uppmättes för amantadin-gruppen.
Sawada m.fl. (2010) [6]	Multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebo-kontrollerad, överkorsningsstudie. Studiedosering: 300 mg amantadin per dag.	Placebo	N=36	Amantadin-behandling ledde till bättre effekt än placebo avseende RDRS och UPDRS-IVa (dyskinesier), men inte gällande UPDRS-IVb (motorfluktuationer) eller UPDRS-III (motorisk undersökning)

Ory-Magne m.fl. (2014)

Företaget refererar till denna studie för att skatta den relativa effektstorleken av behandling med amantadin jämfört med placebo.

Metod

Detta var en fransk randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad, multicenter parallellgrupps utsättningsstudie vars syfte var att undersöka långtidseffekten av amantadinbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom och levodopainducerade dyskinesier. Studiedeltagarna skulle ha haft minst sex månaders stabil behandling med amantadin med en dos på minst 200 mg per dag. Patienterna randomiserades till att antingen fortsätta på sin ursprungliga amantadindos eller övergå till placebo. Total uppföljningslängd var tre månader. Primärt utfallsmått var förändring från baslinjen i de dyskinesi-relaterade frågorna 32 och 33 i formuläret UPDRS¹ där utfallet av de två frågorna gemensamt kan variera mellan noll och åtta poäng. UPDRS IV fråga 32 skattar dyskinesiernas varaktighet under den vakna delen av dygnet där "0" motsvarar inga dyskinesier, "1" motsvarar upp till 25 procent av tiden, "2" 26–50 procent, "3" 51–75 procent och "4" mer än 75 procent av tiden. Fråga 33 mäter dyskinesiernas inverkan på daglig aktivitet och social interaktion där skalan går från noll till fyra där noll motsvarar ingen inverkan och fyra är svår inverkan där patienten inte utför några aktiviteter eller sociala interaktioner under dyskinesi-episoderna. Sekundära effektparametrar var andel med minst en poängs förvärring i UPDRS IV fråga 32+33, andel studieavhopp på grund av dyskinesier samt förändring från baslinjen på den så kallade AIMS-skalan² i vila och under stress. Explorativa effektmått inkluderade ON-tid med besvärande dyskinesier. Vid förtida studieavhopp användes patientens sista noterade värde i analysen, så kallad *last-observation carried forward (LOCF)*.

Resultat

Av 61 screenade patienter randomiserades 56 patienter där 5 av 29 (17 %) i placebo-gruppen fullföljde hela uppföljningsperioden kontra 22 av 27 (81 %) i amantadin-gruppen. I placebo-gruppen var andelen studieavhopp på grund av dyskinesier 62 procent jämfört mot 11 procent i amantadiningruppen. Den genomsnittliga åldern var 64 år, sjukdomsduration i Parkinsons på 14 år och med tid med dyskinesi-besvär på sex år. Genomsnittlig tidigare behandlingstid var tolv år med levodopa respektive tre år med amantadin (genomsnittlig tidigare amantadindos

¹ UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

² AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale.

var 259 mg per dag). Över lag uppmättes på gruppnivå en tydlig förvärring av dyskinesibesvär vid utsättning av amantadin vilket återspeglas i de flesta utvärderade effektparametrar. Resultat för enskilda parametrar återfinns i *Tabell 2*.

Tabell 2 Resultat i Ory-Magne m.fl. (2014)

Effekt-parameter	Medelvärde vid baslinjen	Månad 3, genomsnittlig förändring från baslinjen		p-värde
		amantadin (95% KI)	Placebo (95% KI)	
UPDRS IV, frågorna 32 och 33	3,2	+0,2 (-0,4 – 0,8)	+1,7 (2,9 – 2,4)	0,003
Andel med ≥ 1 poängs försämring (%)	-	40,7	58,6	0,03
Andel avhopp på grund av dyskinesier (%)	-	11,1	62,1	<0,0001
AIMS-resultat				
I vila	2,6	0,0 (0,9 – 0,9)	+2,9 (1,3 – 4,5)	0,002
Under stress	7,1	+0,1 (1,7 – 1,9)	+2,6 (0,9 – 4,3)	0,05
ON-tid med besvärande dyskinesier (timmar/dag)	1,4	+0,2 (0,7 – 1,1)	+3,0 (1,2 – 4,8)	0,007

Förkortningar: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale, AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale, KI = konfidensintervall

Wolf m.fl. (2010)

Metod

Detta var en österrikisk randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad, multicenter utsättningsstudie. Studieupplägget liknande det hos studien av Ory-Magne m.fl. (2014), men med lägre dosering (100 mg amantadin per dag) och kortare uppföljningsperiod (tre veckor). Patienterna skulle ha Parkinsons sjukdom med motorkomplikationer på grund av levodopabehandling. Amantadinbehandlingen skulle ha varit stabil under minst ett år före studiestart. Primär effektvariabel var förändring från baslinjen i UPDRS IV frågorna 32 och 33 samt skillnad mellan studiearmarna. Sekundära effektvariabler inkluderade tid med besvärande dyskinesier i ON-period.

Resultat

Av 38 screenade patienter randomiserades 32 patienter varav 28 genomförde uppföljningsperioden. Patienterna var i genomsnitt 67 år gamla med 17 års varaktighet av Parkinsons sjukdom och dyskinesier sedan 6,5 år tillbaka. Genomsnittlig tidigare amantadindos var 298 mg per dag med ett medelvärde för behandlingstid på fem år. En signifikant större försämring från baslinjen av dyskinesier uppmättes med UPDRS IV frågorna 32 och 33 efter tre veckor i placebogruppen jämfört med amantadin-gruppen (se *Tabell 3* nedan). Vidare ökade tiden i ON-period med besvärande dyskinesier från baslinjen till vecka tre i placebogruppen (i genomsnitt 1,7 timmar vid baslinjen jämfört med 3,5 timmar vid vecka tre).

Tabell 3 Resultat i Wolf m.fl. (2010), resultat för ITT populationen

Effekt-parameter	Medelvärde vid baslinjen		Vecka 3, genomsnittlig förändring från baslinjen		p-värde
	Amantadin (95% KI)	Placebo (95% KI)	Amantadin (95% KI)	Placebo (95% KI)	
UPDRS IV, frågorna 32 och 33	3,2 (2,1 – 4,4)	3,1 (2,1 – 4,0)	+0,4 (-0,6 – 1,3)	+1,2 (0,2 – 2,2)	0,02

Sawada m.fl. (2010)

Metod

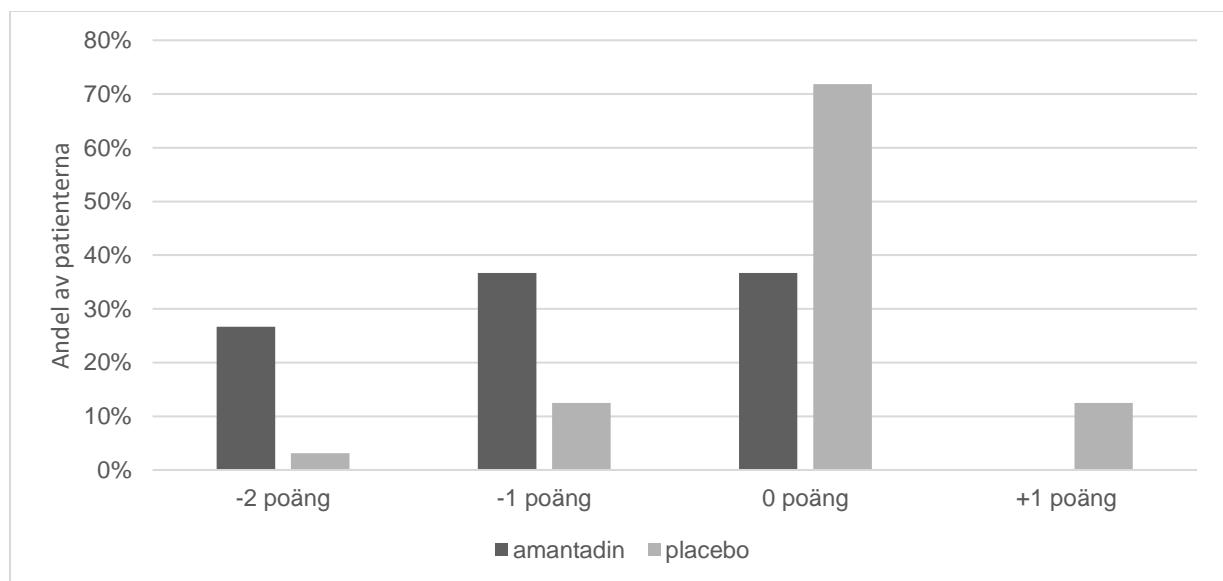
Detta var en japansk randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad, multicenter överkorsningsstudie där patienterna randomiserades till antingen tre veckors behandling med amantadin (veckovis upptrappning med 100 mg per gång till maximalt 300 mg per dag) eller placebo följt av en gradvis nedtrappning över sex dagar varefter patienterna korsade över till andra behandlingen (patienter på amantadin övergick till placebo och vice versa) under ytterligare

tre veckor. Studiepatienterna skulle vara mellan 20 och 75 år samt ha Parkinsons sjukdom med dyskinesier i bål och lemmar. Primär effektmått var förändring i RDRS³ vilket är en skala för gradering av svårighetsgrad av dyskinesibesvär på en skala från noll ("absent") till fyra ("violent dyskinesias"), mäta vilka typer av dyskinesier patienten har (av "chorea"/"dystonia"/"ot-her") och bedöma vilken av dessa dyskinesityper som är mest besvärande för patienten. Sekundära effektvariabler inkluderade UPDRS IVa – vilket motsvarar UPDRS IV frågorna 32 och 33, UPDRS IVb – som rör motoriska fluktuationer och UPDRS III – som graderar en motorisk undersökning inklusive bland annat tal, ansiktsuttryck, stelhet, skakningar och kroppsställning.

Resultat

Av 39 screenade patienter erhöll 35 patienter studiebehandling varav ytterligare fem avbröt studiedeltagandet i förtid. Patienternas genomsnittliga ålder vid baslinjen var 64 respektive 62 i studiearmarna och hade haft Parkinsons sjukdom i cirka 13 år i genomsnitt. Medianvärdet var 2,0 poäng för RDRS.

Förändringen i RDRS var signifikant bättre under behandlingsperioder med amantadin jämfört med perioderna med placebo, oddskvot = 10,4 (95% CI 2,0–47), $p=0,002$. Av de faktiska förflyttningarna i RDRS-poäng som visas i figur 1 nedan framgår att försämring endast observerades i placebogruppen som framgår att det endast är placebogruppen där en andel av patienterna fick ett högre utfall i RDRS. Sekundära effektanalyser påvisade skillnad mellan amantadin och placebo i UPDRS IVa (medelförändring var -1,83 poäng för amantadin och +0,03 poäng för placebo, $p < 0,001$) medan ingen skillnad observerades med UPDRS-IVb och URDRS-III.



Figur 1 Förändring i RDRS-poäng under behandling med amantadin respektive placebo

2.4.2 Biverkningar

Enligt produktresumén är de biverkningar som orsakas av amantadin ofta lindriga och övergående. Listade mycket vanliga biverkningar är svullnad i vrister samt, vid höga doser eller långvarig behandling, hudåkomman "livedo reticularis" som är fläckvist nätliknande blåaktig hudton på grund av minskat blodflöde i hudartärer. Vanliga listade biverkningar inkluderar psykiska störningar som hallucinationer, depression och förvirring, inverkan på centrala nervsystemet som letargi och koncentrationssvårigheter, hjärtsymtom som palpitationer och ortostatisk hypotension, gastrointestinala symtom som anorexi, illamående och kräkningar.

³ RDRS = Rush Dyskinesia Rating Scale

SWEMODIS lyfter i sina behandlingsriktlinjer fram följande biverkningar som vanliga: konfusion och psykos hos äldre, bensvullnad och livedo retikularis.

2.4.3 Metaanalys

Företaget har kommit in med en publicerad systematisk litteratursökning och metaanalys av studier av amantadin för behandling av Parkinsons sjukdom [7]. Litteratursökningen identifierade elva artiklar publicerade mellan 1998 och 2016 med randomiserade kontrollerade studier på området. Av de elva artiklarna var sju parallellgruppsstudier och fyra överkorsningsstudier. De fyra studierna i avsnitt 2.4.1 ingick i studieurvalet. Åtta studier hade användbara resultat för de delar av instrumentet UPDRS IV som mäter levodopainducerade motoriska komplikationer (dyskinesier och dosglapp). Dessutom redovisas resultat för UPDRS III som graderar motoriska Parkinsonsymtom. För både UPDRS IV och UPDRS III indikerar ett högre värde svårare symtom. UPDRS IV har en maxpoäng på 24 poäng medan UPDRS III har en maxpoäng på över 100 poäng⁴.

Det sammanlagda resultatet för UPDRS IV, var att det standardiserade medelvärdet för patienter med amantadinbehandling var 0,98 poäng lägre än patienter som på placebobehandling (95 % CI: -1,35 till -0,61, $p < 0,00001$) vilket indikerar mindre besvär under amantadinbehandling. Det går ej att utläsa hur stor andel av effekten som kan tillskrivas förändring av dyskinesiernas intensitet eller duration. Vidare uppmätte metaanalysen en förbättring i UPDRS III jämfört mot placebo med ett genomsnittlig förändring mot placebo på -0,29 poäng (95% CI: -0,52 till -0,06, $p = 0,01$). Författarna drar slutsatsen att amantadin tydligt kan förbättra dyskinesier jämfört med placebo samt även, om än till en mer modest nivå, ha positiva effekter på patientens motoriska funktionsförmåga.

TLV:s diskussion

Företaget har kommit in med flera publicerade studier som visar att behandling med amantadin kan minska levodopainducerade dyskinesier hos patienter med Parkinsons sjukdom. Effektmått och effektstorlek varierar mellan studierna och företaget har valt ut en enskild studie som de använder för uppgifter om relativ effekt till sin hälsoekonomiska modell.

TLV menar att det finns osäkerheter i urvalet av effektdata från en enskild studie när det finns flera studier att tillgå. Eftersom det finns en metaanalys som sammanställer resultatet från många studier inom fältet hade det naturliga varit att använda denna som grund för en effektbedömning. I detta fall saknar dock metaanalysen resultat för det mest relevanta effektmåttet för dyskinesier – UPDRS-IV frågorna 32 och 33. I stället redovisar metaanalysen resultat för hela UPDRS-IV som, utöver dyskinesier, mäter motoriska komplikationer där amantadin inte väntas ha samma effekt. Av denna anledning bedömer TLV att metaanalysen inte är lämplig som effektunderlag för utvärdering av amantadinbehandling.

Företaget har kommit in med tre studier som utvärderat effekt av amantadin jämfört med placebo i form av UPDRS-IV frågorna 32 och 33. Av studierna är två utsättningsstudier (Ory-Magne m.fl. [2014] och Wolf m.fl. [2010]) där man studerar inverkan av att sluta ta amantadin hos patienter som stått på behandlingen under en längre tid. Den tredje studien, Sawada m.fl. (2010), är en överkorsningsstudie där patienter som inte tagit amantadin under de senaste två veckorna innan studiestart randomiserades till att få amantadin eller placebo.

Företaget utgår i sin hälsoekonomiska analys från studien av Ory-Magne m.fl. (2014). Studievalet motiveras med att studiedesign och uppföljningslängd utan närmare förklaring varför resultatet från denna studie är att föredra framför de andra två studierna. Företaget tillstår att en utsättningsstudie troligtvis medför ett urvalsfel till amantadins fördel eftersom ett studiedeltagandet föregås av långvarig behandling på stabil amantadindos, vilket sannolikt innebär urval av patienter med tillfredställande svar på amantadinbehandling. Företaget menar dock

⁴ Vid en uppdatering av enkäten 2008 ökade maxpoängen på UPDRS III från 108 till 132 poäng.

att patienter med otillräckligt svar på amantadin sannolikt snabbt övergår till alternativa behandlingar i klinisk praxis. TLV noterar att drygt en tredjedel av deltagarna i studien av Sawada m.fl. (2010) inte förbättrades gällande dyskinesibesvär under en tre veckor lång amantadinbehandling vilket indikerar att samtliga patienter inte kommer svara på amantadin vid nyinsättning. Det är dock rimligt att anta att få patienter kommer stå länge på amantadin med otillräcklig effekt givet den höga risken för kännbara biverkningar inklusive psykiska störningar och inverkan på centrala nervsystemet.

TLV konstaterar att skattningarna av effektstorleken skiljer sig åt mellan de tre studierna och att företagens studieval varken innebär den högsta eller lägsta effektskattningen. Med beaktande av att amantadin är en förhållandevis väletablerad behandling eftersom licensförskrivning skett under en längre tid hos drygt tusen patienter, att större randomiserade prospektiva parallellgruppsstudier saknas och företaget utgår från en lägre effektstorlek än vad som uppmätts i överkorsningsstudien av Sawada m.fl. (2010) finner TLV att företagens val av studie för att skatta den relativa effekten mot ingen tilläggsbehandling är rimlig.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att amantadin i kliniska studier har visats ha bättre effekt än placebo avseende minskning av dyskinesiers intensitet och duration. TLV bedömer att amantadin har bättre effekt än inget tillägg till övrig parkinsonmedicinering avseende dyskinesiers duration och intensitet. Företagens skattning av amantadins relativa effekt jämfört med ingen tilläggsbehandling bedöms vara förenad med stor osäkerhet.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk kostnadsnyttoanalys där behandling med Dinetrel jämförs mot ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering för patienter inom indikationen Parkinsons sjukdom. Tidshorisonten i analysen är ett år.

Företaget antar att Dinetrel [-----] med ingen tilläggsbehandling och att detta leder till en livskvalitetsvinst. Enligt TLV:s bedömning är storleken på den relativa nyttan av Dinetrel förknippad med stor osäkerhet, se avsnitt 2.4.3

I detta stycke presenteras den hälsoekonomiska analysen. I stycke 3.1.1 presenteras de kliniska effekt som driver resultatet i analysen. I stycke 3.1.2 presenteras de hälsorelaterade livsvikter företaget baserar analysen på. I stycke 3.2.1 presenteras läkemedelskostnader.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Företaget har kommit in med flera kliniska studier där amantadin har jämförts med placebo avseende effekten på dyskinesier, se avsnitt 2.4.1.

Företaget använder resultaten från Ory-Magne m.fl. (2014) där behandling med amantadin resulterade [-----]

-----].

Företaget hänvisar utöver Ory-Magne m.fl. (2014) till Wolf m.fl. (2010) i den tabell som sammanställer studieresultaten från utsättningsstudierna, se stycke 2.4.1. [-----]
-----] Samtidigt förändrades olika mått av dyskinesier i studierna för de patienter som [-----]. Effekten av Dinetrel är lägre i Wolf m.fl. då den absoluta skillnaden mellan behandlingsarmarna uppmäts till cirka 0,5 på en skala med fyra nivåer. Detta motsvarar en sänkning av [-----]
-----] som företaget använder för att skatta effekten i Ory-Magne m.fl. (2014).

Tabell 4 Företagets hänvisning till effekt på dyskinesier

Dyskinesimått	Amantadin		Placebo		Referens
	Absolut förändring från baslinjen till studieslut	Relativ förändring från baslinjen till studieslut*	Absolut förändring från baslinjen till studieslut	Relativ förändring från baslinjen till studieslut*	
UPDRS-IV item 32 (poäng)	0,3	19%	0,7	39%	Wolf m.fl. (2010)
UPDRS IV item 33 (poäng)	0,1	6%	0,6	46%	
ON-tid med besvärande dyskinesier (timmar)	-0,3	-11%	1,8	106%	
UPDRS-IV item 32/33 (poäng)	0,2	6%	1,7	53%	Ory-Magne m.fl. (2014)
ON-tid med besvärande dyskinesier (timmar)	0,2	10%	3	375%	

* Förändringens procentuella andel av baslinjevärdet.

TLV:s diskussion

De studier företaget använder som stöd för sitt antagande om minskade dyskinesier är utsättningsstudier och överkorsningsstudier vilket medför viss osäkerhet. TLV anser dock att studien Ory-Magne m.fl. (2014) kan användas som underlag i den hälsoekonomiska analysen för minskningen av dyskinesier vid behandling med Dinetrel, se TLV:s diskussion stycke 2.4.3.

TLV anser att de procentuella ökningarna i studierna som företaget pekar på för att styrka Dinetrels effekt inte kan användas som underlag för den totala effekten på dyskinesier. Faktumet att [-----] beroende på behandlingsarm i Ory-Magne m.fl. (2014), se *Tabell 4*, ser ut att vara en betydande skillnad men säger egentligen mer om skalans uppmätta värden vid baslinjen. Om samma behandlingseffekt (1,5) hade skett på patienter som gick in i studien med 6,3 på skalan så hade samma behandlingseffekt motsvarat ökning mot baslinjen motsvarande cirka [-----]. Det går därmed inte att jämföra dessa procentuella förändringar från baslinjen mot varandra för att skapa en uppfattning om behandlingseffekten. TLV anser att metoden att titta på den nominella skillnaden motsvarande 1,5 på skalan mellan behandlingsarmarna är en bättre metod, om än fortfarande hälsoekonomiskt osäker, för att uppskatta Dinetrels effekt på dyskinesier.

TLV anser att dessa osäkerheter framför allt ligger i antagandet att dyskinesier sänks med [-----]. En patient som nyligen utvecklat dyskinesier antas påverkas i lika stor utsträckning av behandling som patienter vilka har kraftigare dyskinesier och därmed ligger högre upp på skalan. I den hänvisade litteraturen varierar påverkan på dyskinesier varpå detta är ett osäkert antagande. TLV anser att effekten från Ory-Magne m.fl. (2014) kan utgöra en utgångspunkt i den hälsoekonomiska analysen men då endast i kombination med känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den absoluta skillnaden i skalan kan användas för att grovt uppskattat Dinetrels effekt på dyskinesier. TLV bedömer att den procentuella sänkningen på den åtta-gradiga skalan UPDRS-IV item 32/33 kan antas motsvara 18,75 procent men att utgångspunkten måste kompletteras med känslighetsanalyser.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Utifrån Dinetrels effekt på dyskinesier antar företaget att behandling med Dinetrel på grupp-nivå ger en nyttoinst i form av ökad hälsorelaterad livskvalitet. För att skatta livskvalitetsför-lusten förenad med dyskinesier har företaget kommit in med två studier vilka uppmätt livskvalitet hos patienter med Parkinsons sjukdom med och utan dyskinesier. Företaget antar att [-----].

Tabell 5 Hälsorelaterad livskvalitet i företagets analys

Typ av uppskattning	Livskvalitet		Skillnad i livskvalitet	Källa
	Dyskinesi	Ingen dyskinesi		
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Studien av [-----].

Studien av [-----]

-----].

TLV:s diskussion

Vad gäller kopplingen mellan dyskinesier och hälsorelaterad livskvalitet kan patienter värdera olika förflyttningar på en skala olika mycket. Litteraturen säger att förekomsten av dyskinesier har inverkan på hälsorelaterad livskvalitet, men inte hur olika grader av dyskinesier är förknippat med hälsorelaterad livskvalitet. Dyskinesier är dessutom korrelerat med sjukdomsprogression och ingen av de hänvisade studierna om hälsorelaterad livskvalitet kontrollerar uttryckligen för andra variabler korrelerat med sjukdomsprogression när de uppskattar QALY associerat med dyskinesier.

TLV anser att själva skattningen av hälsorelaterad livskvalitet i [-----]. Resultaten för dyskinesier i studien bygger på ett litet underlag för patienter med dyskinesier [-----]. Vidare tyder resultaten som kan utläsas för dessa patienter på vad som riskerar att vara en relativt förskjuten fördelning uppåt. Medianen [-----]. På grund av detta löper resultatet från studien risk för att vara missvisande lågt jämfört med en generell population.

Däremot anser TLV att skattningen i studien av [-----] utgör ett bättre statistiskt underlag och kan bättre tänkas representera den hälsorelaterade livskvaliteten som följer av dyskinesier. Osäkerheten kvarstår dock att genom en tvärsnittsstudie fastställa ett kausalt samband, det vill säga att hälsorelaterad livskvalitet i detta fall följer av minskade dyskinesier. Utan antaganden kan studien enbart påvisa ett korrelationssamband mellan dyskinesier och hälsorelaterad livskvalitet. Ett exempel är att [-----]. Detta är rimligt i och med att dyskinesier uppkommer på grund av levodopa men det är då osäkert hur mycket av den minskade livskvaliteten som härstammar från just dyskinesier och inte sjukdomsprogressionen som föranleder insättning av levodopa eller andra komplikationer med levodopa. TLV anser trots osäkerheten att [-----] är den studie som på mest trovärdigt sätt kan utgöra ett underlag för dyskinesiernas påverkan på hälsorelaterad livskvalitet av den litteratur som finns att tillgå.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets livskvalitetsvinst som antas i den hälsoekonomiska analysen är osäker. TLV bedömer att minskningen av hälsorelaterad livskvalitet associerat med dyskinesier i [-----] kan användas i ett grundscenario i kombination med känslighetsanalyser.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Dinetrel är 566,45 kronor AUP för en förpackning om 5600 mg (56 tabletter). Ansökt pris per rekommenderad daglig dos om 200 mg motsvarar 20,23 kronor AUP.

Den rekommenderade startdosen Dinetrel är 100 mg (en tablett) en gång dagligen under den första veckan vilket efter första veckan ökas till standarddosen 200 mg (två tabletter), se stycke

2.2.3. Dosjusteringar är baserade på om patienten upplever effekt men den maximala dagliga dosen motsvarande 400 mg (fyra tabletter) ska inte överskridas.

TLV:s anlitade expert uppger att normaldosen amantadin är 200 mg per dygn och att spannet för individuell optimal dos ligger i regel mellan 100 och 300 mg per dygn. Dosering över 300 mg är enligt TLV:s anlitade expert mer ovanligt.

Företaget antar inte att patienter avbryter behandling med Dinetrel i analysen utan antar att en patient i analysen behandlas ett helt år. TLV:s anlitade expert har uppgett att utfasning vid behandlingsavbrott vanligtvis pågår mellan 3–4 veckor. I studien av Ory-Magne m.fl. (2014) fullföljde 5 av 29 (17 %) i placebogrupperna hela uppföljningsperioden kontra 22 av 27 (81 %) i amantadin-gruppen. I placebogrupperna var andelen studieavhopp på grund av dyskinesier 62 procent jämfört mot 11 procent i amantadin-gruppen, se avsnitt 2.4.1.

TLV:s diskussion

TLV anser att det finns viss osäkerhet i företagets antagande att den genomsnittliga dosen skulle vara densamma som den rekommenderade dosen under ett års tidshorisont. Med stöd av anlitad expert i tidigare ärende (dnr 1106/2021) anser TLV att den genomsnittliga dosen i analysen kan antas vara 200 mg dagligen men att den sannolikt kan variera något. Därmed varierar TLV doseringen och därmed kostnaden av Dinetrel med 20 procent i känslighetsanalys för att med marginal visa osäkerheten i den genomsnittliga doseringen.

TLV anser att företagets antagande om att en patient i genomsnitt förväntas behandlas under ett helt år med rekommenderad dos [-----] är osäkert. Även om en kortare behandlingstid inte påverkar kostnadsrelationen mellan nyttan (hälsorelaterad livskvalitet) och läkemedelskostnaden kan kostnader för utfasning uppstå vid tidiga behandlingsavbrott. Baserat på cirka 20 procent av amantadin-gruppen inte fullföljde uppföljningsperioden anser TLV att det är osäkert om dessa patienter hade en läkemedelskostnad på grund av utfasning.

TLV anser dock att en känslighetsanalys motsvarande en kostnadsökning på 20 procent mer än täcker in de kostnader som kan uppstå vid utfasning för en genomsnittspatient. Känslighetsanalysen innefattar om 20 procent (likt alla sorters avhopp i studien) helt har tappat effekt under perioden och burit motsvarande en halv månads extra läkemedelskostnader. Den halva månaden baseras på att läkemedlet fasas ut från maximal dosering till ingen dosering varpå genomsnittet för månaden blir halv dosering vid en linjär utfasning. Denna känslighetsanalys varierar kostnaden mer än utfasningen bör kosta med tanke på att utfasning enligt TLV:s anlitade kliniska expert vanligtvis pågår under kortare tid än en månad (3–4 veckor).

TLV kompletterar även med ytterligare en konservativ multipel känslighetsanalys motsvarande en ökning med 30 procent för ett extremfall då både genomsnittlig dosering och utfasning samtidigt markant ökar kostnader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att 200 mg Dinetrel per dygn kan utgöra ett rimligt genomsnitt för dosering. TLV bedömer att genomsnittet ska kompletteras med en känslighetsanalys där kostnaden genom doseringen varierar till 240 mg (+ 20 procent) per dygn och en konservativ multipel känslighetsanalys då genomsnittet varierar till 260 mg (+ 30 procent) per dygn.

4 Resultat

Företaget har redovisat två grundscenarion [-----]. När [-----] resulterar företagets analys i en ICER motsvarande cirka 141 000 kronor och när [-----] resulterar företagets analys i en ICER motsvarande cirka 563 000 kronor.

[-----].

I detta avsnitt presenteras resultaten av företagets och TLV:s grundscenarior. Företagets viktiga antaganden redovisas i stycke 4.1.1 och företagets grundscenarior redovisas i stycke 4.1.2. Företaget har utöver att presentera olika grundscenarior varierat [-----] i känslighetsanalyser, dessa presenteras i stycke 4.1.3.

TLV redovisar skillnader i viktiga antaganden jämfört med företagets grundscenarior i stycke 4.2.1 och ett eget grundscenarior i stycke 4.2.2. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i stycke 4.2.3 och osäkerheter i resultaten diskuteras i stycke 4.2.4.

4.1 Företagets grundscenarior

I företagets grundscenarior är behandling med Dinetrel förknippat med en kostnad per vunnet QALY motsvarande cirka 141 000 kronor [-----] alternativt förknippat med en ICER motsvarande cirka 563 000 kronor [-----].

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenarior

De viktigaste antaganden som företaget gör i sitt grundscenarior är följande:

- [-----]
- [-----]
- [-----]

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenarior

I företagets grundscenarior jämförs behandling med Dinetrel mot ingen tilläggsbehandling för patienter inom indikationen Parkinsons sjukdom. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till mellan cirka 141 000 kronor och 563 000 kronor [-----].

I *Tabell 6* presenteras resultatet i företagets grundscenarior.

Tabell 6 Resultat i företagets grundscenarior

Måttenheter	Dinetrel	Ingen tilläggsbehandling	Inkrementell skillnad
Livskvalitet ⁵	[-----]	[-----]	[-----]
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY ⁵	-	-	140 649 kr
Livskvalitet ⁶	[-----]	[-----]	[-----]
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY ⁶	-	-	562 597 kr

⁵ [-----]

⁶ [-----]

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I Tabell 7 presenteras känslighetsanalyserna i företagets grundscenari där den antagna minskningen av dyskinesier varierar. Företaget varierar minskningen av dyskinesier uppåt till hypotetiska scenarion då Dinetrel skulle ha större effekt på dyskinesier jämfört med grundscenariot.

Tabell 7 Företagets känslighetsanalyser

Måttenhet	Dinetrel	Ingen tilläggsbehandling	Inkrementell skillnad
[-----] ⁶	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY ⁶	-	-	421 947 kr
[-----] ⁶	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY ⁶	-	-	210 974 kr

4.2 TLV:s grundscenari

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari

De viktigaste antaganden i TLV:s grundscenari som skiljer sin mot företagets grundscenari är följande:

- TLV livskvalitetsvikter för dyskinesier utgår enbart från studien av [-----].

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenari

I TLV:s grundscenari uppgår kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Dinetrel till cirka 563 000 kronor.

I Tabell 8 presenteras resultatet i TLV:s grundscenari.

Tabell 8 Resultat i TLV:s grundscenari

Måttenhet	Dinetrel	Ingen tilläggsbehandling	Inkrementell skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	7 384 kr
Livskvalitet	[-----]	[-----]	0,013
Kostnad per vunnet QALY	-	-	562 597 kr

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser varierar läkemedelskostnaden och den antagna minskningen av dyskinesier för att visa osäkerheten med genomsnittsdoseringen, kostnader för utfasning, behandlingseffekten och den hälsorelaterade livskvaliteten.

I Tabell 9 presenteras känslighetsanalyserna i TLV:s grundscenari där den antagna minskningen av dyskinesier varierar.

Tabell 9 TLV:s känslighetsanalyser

Justerad måttenhet	Förändring mot grundscenari	Vunna QALY:s	Årlig läkemedelskostnad	Kostnad per vunnet QALY
Läkemedelskostnad	- 10 %	[-----]	[-----]	506 337 kr
	-	[-----]	[-----]	562 597 kr
	+ 10 %	[-----]	[-----]	618 856 kr
	+ 20 %	[-----]	[-----]	675 116 kr

	+ 30 %	[-----]	[-----]	731 376 kr
Antagen minskning av dyskinesier [-----]	+ 20 % minskning	[-----]	[-----]	468 831 kr
	+ 10 % minskning	[-----]	[-----]	511 452 kr
	-	[-----]	[-----]	562 597 kr
	- 10 % minskning	[-----]	[-----]	625 107 kr
	- 20 % minskning	[-----]	[-----]	703 246 kr
Antagen skillnad i hälsorelaterad livskvalitet [-----]	- 20 % skillnad	[-----]	[-----]	703 246 kr
	-	[-----]	[-----]	562 597 kr
	+ 20 % skillnad	[-----]	[-----]	468 831 kr

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

Företagets indirekta analys [-----].

Användningen av litteraturen som används för att påvisa [-----] finns det kvarstående osäkerhet i och huruvida effekten är lika stor oberoende av dyskinesiernas svårighetsgrad. [-----]. Att endast tvärsnittsstudier finns att tillgå [-----] är problematiskt. I de studierna är det svårt att särskilja dyskinesier mot generell sjukdomsprogression i Parkinsons sjukdom.

TLV anser dock att den indirekta kopplingen mellan [-----] har en relevans. Genom användning av [-----] och känslighetsanalyser har konservativa steg tagits för att visa osäkerheten. Kostnader i analysen bedömer TLV vara mindre osäkert och har varierats i känslighetsanalyser då utfasning och en högre genomsnittsdosering kan öka kostnaderna för Dinetrel. Genom samtliga TLV:s hälsoekonomiska känslighetsanalyser har Dinetrel varit kostnadseffektivt.

Budgetpåverkan

Företaget har kommit in med en budgetpåverkan vilken uppskattar att den årliga försäljningen av Dinetrel kommer uppgå till [-----]. Priset per 200 mg Dinetrel i företagets budgetpåverkan är 20,23 kronor (AUP). Uppskattning baseras vidare på [-----]. Företaget noterar även att försäljningen den senaste tiden [-----].

TLV:s diskussion

[-----]. TLV anser likt företaget att ett bifall inte bör ändra försäljningen markant då Dinetrel redan har en väletablerad användning inom indikationen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets prognos för Dinetrels budgetpåverkan kan antas vara rimlig.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in i *Tabell 10*.

Tabell 10 Prisnivåer i andra länder

Land	Pris per förpackning (AIP/PPP) i SEK	Ingår i förmånerna	Indikation	Försäljningsvolym (förpackningar per år)	Faktorer som påverkar priset
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

6 Regler och praxis

6.1 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.

6.2 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.

7 Sammanvägning

Behandling med läkemedlet levodopa, vilket är den vanligaste behandlingen mot Parkinsons sjukdom, kan med tiden ge upphov till är ofrivilliga rörelser eller muskellåsningar som kallas levodopainducerade dyskinesier. Parkinsons sjukdom med levodopainducerade dyskinesier bedöms ha hög svårighetsgrad på gruppnivå. Detta eftersom Parkinsons sjukdom med levodopainducerade dyskinesier sannolikt har hög inverkan på den drabbades hälsorelaterad livskvalitet och Parkinsons sjukdom är ett obotligt, kroniskt och progredierande tillstånd.

Dinetrel är godkänt för behandling av Parkinsons sjukdom och innehåller det verksamma ämnet amantadin. Amantadin har tidigare förskrivits på licens varför TLV har beviljat tillfällig subvention för Dinetrel under utredningen av företagets subventionsansökan.

TLV bedömer att ingen tilläggsbehandling till övrig parkinsonmedicinering är relevant jämförelsealternativ till Dinetrel. Detta eftersom behandling med amantadin om möjligt bör föregås av sänkning av ordinarie medicinering som kan ha orsakat dyskinesierna samt att avancerade behandlingsalternativ som Duodopa i de flesta fall bedöms komma efter amantadin i behandlingstrappan baserat på relevanta behandlingsrekommendationer och expertråd.

TLV konstaterar att amantadin i kliniska studier har visats ha bättre effekt än placebo avseende minskning av levodopainducerade dyskinesiers intensitet och duration. TLV bedömer att amantadin har bättre effekt än inget tillägg till övrig parkinsonmedicinering avseende duration och intensitet hos levodopainducerade dyskinesier. Företagets skattning av amantadins relativa effekt jämfört med ingen tilläggsbehandling bedöms vara förenad med stor osäkerhet.

Ansökt pris för Dinetrel är 566,45 kronor AUP för en förpackning om 5600 mg (56 tabletter).

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys där behandling med Dinetrel jämförs mot ingen tilläggsbehandling för patienter inom indikationen Parkinsons sjukdom. Tidshorisonten i analysen är ett år.

Företaget antar att Dinetrel kan förebygga [-----

-----].

TLV anser att den [-----
-----] men har en relevans. TLV bedömer att den absoluta skillnaden i skalan kan användas för att grovt uppskattat Dinetrels effekt på dyskinesier. TLV bedömer att den procentuella [-----
-----].

TLV bedömer att minskningen av hälsorelaterad livskvalitet associerat med dyskinesier i [-----] kan användas i ett grundscenario i kombination med känslighetsanalyser.

TLV bedömer att 200 mg Dinetrel per dygn kan utgöra ett rimligt genomsnitt för dosering. TLV bedömer att genomsnittet ska kompletteras med en känslighetsanalys där kostnaden genom doseringen varierar till 240 mg (+ 20 procent) per dygn och en konservativ multipel känslighetsanalys då genomsnittet varierar till 260 mg (+ 30 procent) per dygn.

TLV:s grundscenario resulterar likt företagets mest konservativa scenario i en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) motsvarande cirka 563 000 kronor och samtliga känslighetsanalyser resulterar i att Dinetrel är kostnadseffektivt. Mot denna bakgrund bedömer TLV att företaget har visat att kostnaden är rimlig.

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

8 Referenser

- [1] "Svenska neuroregistrets årsrapport," Svenska neuroregistret, 2019. [Online]. Available: <https://www.neuroreg.se/media/eelfdylq/parkinsons-sjukdom-%C3%A5rsrapport-2019.pdf>
- [2] H. Widner and C. Marktorp, "Parkinsons sjukdom," in *Läkemedelsboken: Läkemedelsverket*, 2015.
- [3] "SWEMODIS riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom," Swedish Movement Disorder Society, 2019. [Online]. Available: https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2009/10/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version_8_A4.pdf
- [4] F. Ory-Magne *et al.*, "Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial," *Neurology*, vol. 82, no. 4, pp. 300-7, Jan 28 2014, doi: 10.1212/WNL.000000000000050.
- [5] E. Wolf *et al.*, "Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease," (in eng), *Mov Disord*, vol. 25, no. 10, pp. 1357-63, Jul 30 2010, doi: 10.1002/mds.23034.
- [6] H. Sawada *et al.*, "Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial," *PLoS one*, vol. 5, no. 12, p. e15298, Dec 31 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
- [7] M. Kong *et al.*, "An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease," (in eng), *Oncotarget*, vol. 8, no. 34, pp. 57316-57326, Aug 22 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17622.
- [8] H. Sawada *et al.*, "Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial," (in eng), *PLoS One*, vol. 5, no. 12, p. e15298, Dec 31 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
- [9] [-----

-----]
- [10] [-----

-----]
- [11] U. P. Johanna Svensson, Emelie Andersson, "Kostnadseffektivitetsmodell för avancerade behandlingar vid Parkinsons sjukdom," in "Modellrapport," IHE, 2015-08-20 2015. Accessed: 2021-10-26. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2016-12-1-halsoekonomisk-modellrapport-pd.pdf>
- [12] E. Gomez-Inhiesto *et al.*, "Direct Cost of Parkinson's Disease: A Real-World Data Study of Second-Line Therapies," (in eng), *Parkinsons Dis*, vol. 2020, pp. 9106026-9106026, 2020, doi: 10.1155/2020/9106026.
- [13] N. Dahodwala *et al.*, "Burden of Parkinson's Disease by Severity: Health Care Costs in the U.S. Medicare Population," *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 36, 10/08 2020, doi: 10.1002/mds.28265.
- [14] D. C. Suh, R. Pahwa, and U. Mallya, "Treatment patterns and associated costs with Parkinson's disease levodopa induced dyskinesia," (in eng), *J Neurol Sci*, vol. 319, no. 1-2, pp. 24-31, Aug 15 2012, doi: 10.1016/j.jns.2012.05.029.

- [15] AbbVie, "Long-term Study of Duodopa (Levodopa/Carbidopa) in Advanced Parkinson's: Health Outcomes & Net Economic Impact (DAPHNE)," National Institute of Health (NIH) 2016-07-18 2016. Accessed: 2021-10-26. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00141518>

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 (förmånsbegränsning). 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.