

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Iktorivil (klonazepam)

Utvärderad indikation

Epilepsi, generaliserade anfall (petit mal, myoklon epilepsi, grand mal). Partiella anfall. Status epilepticus.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut

Bifall med begränsning

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för patienter som behöver tilläggsbehandling av klonazepam och som antingen har behov av mycket låga doser och/eller små dosjusteringar, eller för vilka tabletter är olämpligt.

Förslag till villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Iktorivil (klonazepam) orala droppar, N03AE01
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter som behöver tilläggsbehandling av klonazepam och som antingen har behov av mycket låga doser och/eller små dosjusteringar, eller för vilka tabletter är olämpligt. Företaget uppskattar populationen till [--] individer.
Företagets prognostiserade försäljning	Företagets prognostiserade försäljning uppgår till cirka [-----] kronor per år.
Trepartsöverläggning	Nej.
Sista beslutsdag	2024-07-09

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Iktorivil orala droppar, lösning	2,5 mg/ml	10 ml	193,00 kronor	245,01 kronor

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Åsa Kallas (medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom) och Per Claesson (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Maria Compagno Strandberg överläkare neurologi. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att ingen tilläggsbehandling är det relevanta jämförelsealternativet till Iktorivil orala droppar.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer med stöd av sin kliniska expert att det är rimligt att anta att det finns patienter som har effekt av tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar och att detta i sin tur sannolikt minskar behovet av vårdresurser. Då det saknas kliniska studier eller annan data till stöd för de antaganden som företaget gjort är det dock osäkert i vilken utsträckning.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företagets hälsoekonomiska analys utgörs av en kostnadsjämförelse.
Modellering av klinisk effekt	Effekten uppskattas genom att patienter som får tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar har ett mindre resursutnyttjande av akut vård än patienter som inte får någon tilläggsbehandling.
Viktigaste kostnaderna	Kostnaden för en flaska Iktorivil orala droppar 10 ml (25 mg) är 245,01 kronor, detta ger en kostnad per mg på 9,80 kronor. Doseringen är individuell och anpassas till patientens ålder, den kliniska effekten och toleransen. Företaget anger att den genomsnittliga läkemedelskostnaden för Iktorivil orala droppar är 17 539 kronor per år. Företaget anför med stöd av ett expertutlåtande att behandlingen gör att patienterna undviker en och en halv dags akut inläggning på sjukhus samt ett akut läkarbesök per år. Kostnaden för dessa vårdtillfällen uppgår enligt företaget till 23 312 kronor.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Eftersom det saknas effektdata bedömer TLV att det är mycket svårt att uppskatta resursutnyttjandet för de aktuella patienterna.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Den årliga läkemedelskostnaden för behandling med Iktorivil orala droppar uppgår till 17 539 kronor i genomsnitt per patient. Den genomsnittliga resursbesparing som TLV antar uppgår till motsvarande 17 540 kronor.
Sammanvägd bedömning	TLV bedömer att kostnaden för behandling med Iktorivil orala droppar motsvarar kostnaden för de vårdinsatser som kan undvikas vid insättning av behandling med Iktorivil orala droppar. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmänslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmänslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för patienter som behöver tilläggsbehandling av klonazepam och som antingen har behov av mycket låga doser och/eller små dosjusteringar, eller för vilka tabletter är olämpligt. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehåll

1	Företagets ansökan	5
2	Epilepsi	5
3	Läkemedlet	5
3.1	Indikation.....	6
3.2	Verkningsmekanism.....	6
3.3	Dosering/administrering.....	6
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	7
5	Jämförelsealternativ	7
6	Klinisk effekt och säkerhet	8
7	Hälsoekonomi	10
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys	10
7.1.1	Kostnader för läkemedlet.....	10
7.1.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande.....	10
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	12
8.1	Företagets kostnadsjämförelse	12
8.1.1	Antaganden i företagets kostnadsjämförelse.....	12
8.1.2	Resultatet i företagets kostnadsjämförelse.....	12
8.2	TLV:s kostnadsjämförelse	12
8.2.1	Antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse.....	12
8.2.2	Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse.....	12
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser.....	12
8.2.4	Osäkerhet i resultaten.....	13
8.3	Samlad bedömning av resultaten	13
9	Regler och praxis	15
9.1	Den etiska plattformen	15
9.2	Författningstext m.m.	15
10	Referenser	16
	Bilagor	17
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	17

1 Företagets ansökan

Abboxia AB ansöker om en begränsad subvention för patienter som behöver tilläggsbehandling av klonazepam och som inte klarar av att svälja en tablett eller har behov av mycket små doser och/eller dosjusteringar.

Iktorivil orala droppar, har varit godkänt för användning i Sverige sedan 1975 och har tidigare ingått i läkemedelsförmånerna¹. I mitten av 2018 avregistrerade Roche AB beredningsformen orala droppar. Licensförskrivning förekom sedan fram till i september 2021 då Abboxia AB beviljades marknadsgodkännande för Iktorivil orala droppar av Läkemedelsverket genom en nationell procedur. TLV fattade i december 2023 beslut om avslag för en tidigare subventionsansökan (dnr 2720/2023) baserat på att den av företaget angivna resursbesparingen inte motsvarade TLV:s beräknade läkemedelskostnad.

2 Epilepsi

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi [1].

Epilepsi innebär en varaktig benägenhet att få oprovocerade epileptiska anfall, det vill säga anfall som inte framkallats av en övergående yttre orsak.

Epilepsianfall kan ta sig många uttryck, och anfällen är symtom på olika underliggande sjukdomstillstånd i hjärnan. Ofta ger epileptiska anfall enbart diskreta symtom. Det kan till exempel handla om små muskelryckningar, ofrivilliga rörelser eller korta episoder då personens medvetande är påverkat. Men den som får ett epileptiskt anfall kan också få större muskelryckningar och förlora medvetandet helt. Symtomen beror på var anfallet startar och hur det sedan sprids i hjärnan. Anfallet uppstår genom att nervceller i hjärnbarken synkroniseras på ett onormalt sätt.

Diagnosen epilepsi får den som har haft återkommande oprovocerade epileptiska anfall. Även den som bara har haft ett oprovocerat epileptiskt anfall kan få diagnosen epilepsi, om risken för återfall bedöms vara hög. Med läkemedelsbehandling blir många anfallsfria, men de flesta har kvar benägenheten till anfall.

Epilepsi kan debutera när som helst i livet. Risken att insjukna är högst i tidig barndom och sent i livet. De vanligaste orsakerna till epilepsi är genetiska orsaker, medfödda hjärnskador eller hjärnskador som är förvärvade senare i livet. För ungefär hälften av patienterna är orsaken till epilepsin okänd.

Epilepsi är det vanligaste allvarliga neurologiska sjukdomstillståndet som kräver regelbunden läkemedelsbehandling och sjukvårdskontakt. Omkring 81 000 personer är registrerade med diagnosen epilepsi i det svenska patientregistret. Av dem är cirka 69 000 vuxna och cirka 12 000 barn och ungdomar (0–17 år).

3 Läkemedlet

Iktorivil innehåller den verksamma substansen klonazepam.

¹ Iktoviril orala droppar kom in i läkemedelsförmånerna via övergångsbestämmelser. Det fanns därför inte ett värdebaserat pris för de droppar som tidigare ingick i förmånerna.

Läkemedelsverket beslutade den 21 september 2021 om tillstånd för Abboxia AB att sälja parallellimporterat Iktorivil orala droppar, lösning från Italien. Godkännandet för det direktimporterade läkemedlet som tillståndet att sälja parallellimporterat läkemedel hänvisar till (Iktorivil, 2,5 mg/ml, orala droppar, lösning, från Roche AB) har upphört.

3.1 Indikation

Epilepsi, generaliserade anfall (petit mal, myoklon epilepsi, grand mal). Partiella anfall. Status epilepticus.

3.2 Verkningsmekanism

Iktorivil är ett antiepileptikum som innehåller den verksamma substansen klonazepam. Klonazepam är ett bensodiazepinderivat. Bensodiazepinernas centrala verkningsmekanism sker via förstärkning av GABA-medierad inhibition. Vid närvaro av bensodiazepiner ökar affiniteten hos GABA-receptorn för GABA och detta resulterar i en ökad effekt av frisatt GABA.

3.3 Dosering/administrering

För att undvika biverkningar vid behandlingens insättande skall dygnsdosen ökas stegvis tills den för patienten nödvändiga underhållsdosen har uppnåtts.

För att erhålla en optimal anpassning av dosen är det lämpligt att ge orala droppar till spädbarn (1 droppe = ca 0,1 mg klonazepam; 1 ml = ca 25 droppar) och att använda Iktorivil tabletter till barn och vuxna.

Doseringen är individuell och anpassas till patientens ålder, den kliniska effekten och toleransen. Som initial dos rekommenderas för barn 0,05 mg/kg per dygn (dock maximalt 1 mg per dygn) och för vuxna 1 mg per dygn. Underhållsdosen bör uppnås inom 2–4 veckor. Dygnsdosen skall uppdelas på 3–4 doseringstillfällen.

Riktlinjer för underhållsdos:

Ålder	Dygnsdos i mg	Antal droppar
<1 år	0,5-1	5-10
1-5 år	1,5-3	15-30
6-16 år	3-6	30-60
Vuxna	4-8	40-80

Dropparna ska ges med sked och kan blandas med vatten, juice eller annan dryck.

Vid kombination av klonazepam med ett eller flera andra antiepileptika bör doseringen av varje medel anpassas individuellt. En initialt god anfallskontroll kan hos vissa patienter avta efter några månaders behandling med Iktorivil.

Klonazepam bör inte utsättas abrupt utan bör ske genom långsam dosreduktion för att inte provocera genombrottsanfall. Utsättningssymtom är mycket variabla och kan vara från några få timmar upp till en vecka eller mer. I mindre allvarliga fall kan utsättningssymtomen inskränka sig till tremor, rastlöshet, sömnlöshet, oro, huvudvärk och koncentrationssvårigheter. Dock kan utsättningssymtom såsom svettningar, muskel- och magspasmer samt förändrad medvetandegrad förekomma. I sällsynta fall kan delirium² och konvulsioner³ förekomma. Vid uppträdande av utsättningssymtom är en noggrann medicinsk kontroll och stöd till patienten nödvändigt.

² Neuropsykiatriskt tillstånd som karakteriseras av nedsatt uppmärksamhet och koncentrationsförmåga samt störd kognition

³ Ryckvis och spasmartad kramp

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för epilepsi från 2019 [2] är läkemedelsbehandling vid epilepsi i huvudsak symtomatisk. Målet med behandlingen är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. Behandling av epilepsi bör individualiseras avseende beslut om att inleda behandling, läkemedelsval, dos, behandlingsmål och behandlingstidens längd. Val av läkemedel styrs av anfallstyp, epilepsi-syndrom, etiologi och individuella faktorer och görs i samråd med patienten och/eller vårdnadshavare.

TLV noterar att klonazepam inte finns med i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för epilepsi utan enbart nämns som en substans som numera används sällan på grund av biverkningar, toleransutveckling eller beroendepotential.

Enligt Läkemedelsboken grundar sig valet av antiepileptikum inte enbart på vilka preparat som har dokumenterad effekt mot en viss anfallstyp utan tolerabilitet, biverkningsprofil med mera måste också vägas in och behandlingen individualiseras [3]. Monoterapi bör eftersträvas och beroende på typ av anfall rekommenderas i första hand karbamazepin, lamotrigin, oxkarbazepin, levetiracetam, valporat eller etosuximid. Det konstateras att klonazepam är ett bensodiazepinpreparat som har ett brett antiepileptiskt spektrum, men det har sitt huvudsakliga användningsområde som andra- eller tredjehandsmedel vid svårbehandlade epilepsisyndrom hos barn, till exempel vid Wests och Lennox–Gastauts syndrom. Klonazepam har påvisad effekt vid absenser⁴ och myoklona⁵ anfall men kan öka risken för tonisk-kloniska anfall⁶. Klonazepam används också vid icke-konvulsivt status epilepticus, framför allt till barn. Klonazepam kan även användas i kombination med andra läkemedel vid absenser eller myoklona anfall.

I Läkemedelsboken konstateras det även att biverkningar är vanliga vid användning av klonazepam. Dessa utgörs av trötthet, beteendevikelser samt ataxi och aggressivitet och begränsar användningen. Toleransutveckling kan ske och utsättning av klonazepam medför hög risk för abstinensanfall. Utsättning av klonazepam bör därför ske mycket långsamt.

5 Jämförelsealternativ

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter som behöver tilläggsbehandling av klonazepam och som inte klarar av att svälja en tablett eller har behov av mycket små doser och/eller dosjusteringar. Det kan vara barn, ungdomar och vuxna som av olika anledningar, till exempel olika typer av funktionsnedsättningar eller autism, inte klarar av att svälja en tablett, men även för patienter med behov av mycket låga doser, alternativt mycket små dosjusteringar.

Företaget menar att förekomsten av licensförskrivning av Iktorivil orala droppar trots tillgång till flertalet andra godkända produkter inom samma terapiområde (med liknande beredningsform) samt till Iktorivil i tablettform tydligt visar att det finns patienter som behöver klonazepam i beredningsformen orala droppar.

Företaget framför därför att relevant jämförelsealternativ till Iktorivil orala droppar som tilläggsbehandling vid epilepsi är inget tillägg till patientens ordinarie behandling.

⁴ Avvikelse i uppmärksamheten och/eller förändrat medvetandetillstånd

⁵ Enstaka plötsliga ryckningar i någon muskel eller muskelgrupp.

⁶ Förlust av medvetandet och stelhet i hela kroppen följt av en fas med symmetriska ryckningar i hela kroppen.

TLV konstaterar, i enlighet med företagets resonemang, att det av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling av epilepsi från 2019 framgår att för exempelvis små barn och personer med funktionsnedsättning kan det finnas praktiska skäl som gör att tabletter är olämpliga att använda. Detta bekräftas även av TLV:s anlitate kliniska expert.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att ingen tilläggsbehandling är relevant jämförelsealternativ till Iktorivil orala droppar. Detta med anledning av att klonazepam används som tillägg till grundbehandling vid epilepsi för svårbehandlade patienter där de läkemedel som i första hand rekommenderas som tilläggsbehandling inte har fungerat. I enlighet med förekommande licensförskrivning av Iktorivil orala droppar kan behandling med tabletter inte användas för hela patientgruppen. Eftersom behandling med Iktorivil orala droppar är aktuell när de andra läkemedel som används som tilläggsbehandling inte har fungerat, är inte dessa läkemedel eller Iktorivil tabletter relevant jämförelsealternativ till klonazepam orala droppar.

6 Klinisk effekt och säkerhet

För att ett parallellimporterat läkemedel ska bli godkänt för försäljning i Sverige av Läkemedelsverket krävs inga kliniska studier av företaget som parallellimporterar läkemedlet. Abboxia AB parallellimporterar aktuell förpackning av Iktorivil orala droppar och har inte inkommit med några kliniska studier avseende effekt och säkerhet för läkemedlet i sin ansökan om pris och subvention till TLV.

Produktresumén har bifogats ansökan. Av denna framgår att klonazepam absorberas snabbt och nästan fullständigt efter en peroral administrering av Iktorivil tablett. Maximala plasmakoncentrationer av klonazepam erhålls efter 1–4 timmar. Den absoluta tillgängligheten är i medeltal 90 procent med stora skillnader mellan individer. Det framgår även att Iktorivil tablett är bioekvivalent med den orala lösningen beträffande omfattningen av klonazepams absorption, medan absorptionshastigheten är något långsammare för tabletterna.

Företaget har framfört att klonazepam har använts inom aktuellt indikationsområde i decennier i så väl Sverige som övriga Europa, samt att det är ett av flera läkemedel för behandling av epilepsi, enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer. Att produkten är effektiv, att den används i klinisk praxis och att det finns ett fortsatt behov av den, trots tillgång till flertalet andra godkända produkter inom samma terapiområde, styrks enligt företaget av antalet beviljade licensansökningar.

Företaget har kommit in med expertutlåtanden som underlag för att styrka de antaganden som gjorts angående effektfördelen för Iktorivil orala droppar jämfört med ingen tilläggsbehandling.

TLV:s diskussion

Utifrån produktresumén är effekten för de orala dropparna jämförbar med effekten för tabletterna. Företaget har inte kommit in med några kliniska studier avseende effekt och säkerhet för läkemedlet.

TLV anser, baserat på utlåtanden ifrån kliniska experter, att det finns patienter som har effekt av tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar och som inte kan behandlas med tabletterna som innehåller samma aktiva substans.

Med stöd av kliniska experter anser TLV även att det är rimligt att anta att tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar är förknippat med en resursbesparing i form av minskat behov av sjukhusinläggning och akuta läkarbesök. TLV konstaterar dock att det finns en betydande osäkerhet i omfattningen av en sådan resursbesparing (se 7.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande).

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av anlita klinisk expert och utifrån läkemedlets användning att det är rimligt att anta att det finns patienter som har effekt av tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar och att detta i sin tur kan leda till ett minskat behov av vårdresurser. Då det saknas kliniska studier eller annan data till stöd för de antaganden som företaget gjort är det dock osäkert i vilken utsträckning.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse där behandling med Iktorivil orala droppar jämförs med enbart bästa understödande vård, för barn och vuxna som använder de orala dropparna som tilläggsbehandling. I kostnadsjämförelsen ingår den genomsnittliga läkemedelskostnaden för användning av Iktorivil orala droppar och den uppskattade genomsnittliga resursbesparing som uppstår vid behandling med Iktorivil orala droppar under ett år.

7.1.1 Kostnader för läkemedlet

Iktorivil orala droppar, i styrkan 2,5 mg/ml kommer i en förpackning om 10 ml. Företaget ansöker om ett pris om 245,01 kronor (AUP) för en sådan förpackning. Pris per milligram uppgår därmed till cirka 9,80 kronor.

Dosering enligt produktresumén beror på patientens ålder och spannet för lägsta till högsta dygnsdos per åldersgrupp redovisas i tabell 1 nedan. För att beräkna den genomsnittliga läkemedelskostnaden för respektive åldersgrupp används den genomsnittliga dygnsdosen utifrån det tillåtna dosspannet. Den genomsnittliga dygnsdosen för hela patientpopulationen tas sedan fram genom att relatera hur stor andel av patientpopulationen varje åldersgrupp står för (baserat på försäljningsstatistik⁷). Därigenom fås en genomsnittlig dygnsdos för hela patientpopulationen motsvarande 4,9 milligram, men kan variera mellan 0,75 – 6 milligram, se tabell 1.

Tabell 1. Dosintervall för respektive åldersgrupp, andel av patientpopulationen samt genomsnittlig dygnsdos

Åldersgrupp	Andel av patientpopulationen	Lägsta dos per dygn (mg)	Högsta dos per dygn (mg)	Genomsnittsdos per dygn (mg)	Viktad dos per dygn (mg)
Under 1 år	2%	0,5	1	0,75	0,015
1–5 år	15%	1,5	3	2,25	0,34
6–16 år	29%	3,0	6	4,50	1,31
Vuxna	54%	1,5	8	6	3,24
Hela patientpopulationen					4,90

Sammantaget uppgår den totala genomsnittliga läkemedelskostnaden per år och patient uppgår till 17 539 kronor⁸.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att ett viktat genomsnitt av den rekommenderade dygnsdosen utifrån användning bäst speglar verkligheten för hela patientpopulationen. Påverkan på variationer i dygnsdos redovisas dock i känslighetsanalyser.

7.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget baserar sitt antagande om vårdresursbesparing på utlåtande från företagets kliniska expert. Företaget antar att patienter som får Iktorivil orala droppar i tilläggsbehandling undviker en och en halv dags inläggning på akutvårdsavdelning samt ett akut läkarbesök. Kostnaderna för respektive vårdresurs hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2024, där en omvårdnadsdag på akutvårdsavdelning kostar 11 543 kronor och ett läkarbesök på akutmottagning kostar 5 997 kronor. Den totala besparingen i vårdkostnader som företaget antar uppgår därmed totalt till 23 312 kronor.

⁷ Från den tidigare utredningen, dnr 2719/2023

⁸ 9,8 kr * 4,9 mg * 365,25 dagar = 17 539,31 kr.

TLV:s diskussion

Företagets antaganden baseras på uppskattningar av deras kliniska expert. Eftersom det saknas kliniska data för behandlingseffekten av Iktorivil orala droppar, bedömer TLV att skattningen av hur resursutnyttjandet ser ut för dessa patienter är förenat med betydande osäkerhet. TLV har i en tidigare utredning av Iktorivil orala droppar (dnr 2719/2023) bedömt att läkemedlet sannolikt minskar behovet av akut vård. Denna bedömning baserades på den beprövade erfarenhet som finns samt med stöd av TLV:s anställda kliniska expert.

Det kvarstår dock osäkerhet i hur stor vårdresursbesparingen är och TLV anser att det inte är möjligt att göra uppskattningar i högre upplösning än heldagar eftersom det saknas kliniska data som stöd för dessa skattningar. TLV:s kliniska expert har angett att den sammanlagda vårdresursbesparingen sannolikt är mindre än två dagars inläggning på akutvårdsavdelning och ett akut läkarbesök.

Med anledning av den betydande osäkerhet som föreligger med avseende på uppskattad vårdresursbesparing och att företaget inte inkommit med några data som styrker de expertutlåtanden som gjorts, anser TLV att företaget inte visat att vårdresursbesparingen uppgår till en och en halv dags inläggning på akutvårdsavdelning och ett akut läkarbesök per år. TLV bedömer däremot att det är rimligt att anta en högre vårdresursbesparing än ingen alls.

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av sin kliniska expert att Iktorivil orala droppar sannolikt minskar behovet av vårdresurser, men att det är osäkert i vilken utsträckning. Baserat på företagets antagande och med stöd av TLV:s kliniska expert bedömer TLV att det är rimligt att anta en vårdresursbesparing motsvarande en dags inläggning på akutvårdsavdelning och ett akut läkarbesök, i genomsnitt per patient och år.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Resultatet av företagets hälsoekonomiska analys visar att tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar understiger kostnaden för jämförelsealternativet bästa understödjande vård, vilket i detta fall innebär ingen tilläggsbehandling. Resultatet av TLV:s hälsoekonomiska analys visar att tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar är kostnadsneutral jämfört med ingen tilläggsbehandling.

Företagets kostnadsjämförelse redovisas i avsnitt 8.1 och TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i avsnitt 8.2. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 8.2.3.

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse

Företaget antar att tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar leder till en besparing i vårdresurser motsvarande en och en halv dags inläggning på akutvårdsavdelning och ett akut läkarbesök.

8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

I företagets kostnadsjämförelse uppgår läkemedelskostnaden för Iktorivil orala droppar till 17 539 kronor vilket är lägre än den totala besparingen i vårdresurser (övriga sjukvårdskostnader) om 23 312 kronor. Den genomsnittliga besparingen per patient och år uppgår i företagets kostnadsjämförelse till cirka 5 800 kronor.

Tabell 2. Resultat i företagets kostnadsjämförelse

	Iktorivil orala droppar	Ingen tilläggsbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	17 539 kronor	–	17 539 kronor
Övriga sjukvårdskostnader	–	23 312 kronor	-23 312 kronor
Kostnader, totalt	17 539 kronor	23 312 kronor	-5 772 kronor

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

8.2.1 Antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse

TLV bedömer det rimligt att anta att tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar leder till en besparing i vårdresurser motsvarande en dags inläggning på akutvårdsavdelning och ett akut läkarbesök, i genomsnitt per patient och år.

8.2.2 Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse

I TLV:s kostnadsjämförelse uppgår läkemedelskostnaden för Iktorivil orala droppar till 17 539 kronor vilket är jämförbart med den totala besparingen i vårdresurser (övriga sjukvårdskostnader) om 17 540 kronor.

Tabell 3. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

	Iktorivil orala droppar	Ingen tilläggsbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	17 539 kronor	–	17 539 kronor
Övriga sjukvårdskostnader	–	17 540 kronor	-17 540 kronor
Kostnader, totalt	17 539 kronor	17 540 kronor	-1 kronor

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I känslighetsanalyserna har ingående parametrar varierats en i taget. Dygnsdosen av läkemedlet varierar mellan den lägsta och den högsta rekommenderade dygnsdosen enligt produktresumén. Analysen visar att dygnsdosen har en relativt hög påverkan på resultatet, särskilt vid

antagande om en lägre dygnsdos. Detta beror på att den genomsnittliga dosen för hela patientpopulationen är viktad utifrån användning, där användningen är som störst i de äldre patientgrupperna och den genomsnittliga dosen ligger därför närmare det övre spannet av rekommenderad dygnsdos.

Känslighetsanalyserna visar även att vårdresursförbrukningen har en relativt hög påverkan på resultatet och att en variation av antal inläggningsdagar på akutvårdsavdelning mellan noll och två dagar resulterar i antingen en ökad kostnad eller en besparing om cirka 12 000 kronor, vid behandling med Iktorivil orala droppar.

Tabell 4. Resultat i TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Läkemedels- kostnad	Övriga sjuk- vårdskostnader	Kostnadsskill- nad
Grundscenario		17 539 kr	17 540 kr	-1 kr
Genomsnittsdos per dygn (4,9 mg)	0,75 mg per dygn (lägsta dosen)	2 685 kr	17 540 kr	-14 855 kr
	6 mg per dygn (högsta dosen)	21 477 kr	17 540 kr	3 937 kr
Vårdresursförbrukning (1 dags inläggning på akutvårdsavdelning och 1 akut läkarbesök)	2 dagars inläggning på akutvårdsavdelning och 1 akut läkarbesök	17 539 kr	29 083 kr	-11 544 kr
	0 dags inläggning på akutvårdsavdelning och 1 akut läkarbesök	17 539 kr	5 997 kr	11 542 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Tabell 5. Samlad bedömning om osäkerheter i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Mycket hög</i>	Eftersom det saknas kliniska effektdata för tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar baseras den hälsoekonomiska analysen på enbart expertutlåtanden. TLV bedömer därför att det är mycket osäkert hur väl den hälsoekonomiska analysen återspeglar klinisk verklighet.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat	<i>Mycket hög</i>	De parametrar som ingår i kostnadsjämförelsen är läkemedelskostnaden och vårdresursbesparingen. TLV bedömer att antagande om vårdresursbesparingen är förknippad med mycket hög osäkerhet.
3. Precision i skattad kostnadsskillnad: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Mycket hög</i>	Mot bakgrund av att effektskattningen görs baserat på enbart kliniska expertutlåtanden bedömer TLV att resultatet av den hälsoekonomiska analysen är förknippad med mycket hög osäkerhet.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar jämförs med ingen tilläggsbehandling. I företagets beräkningar inkluderas endast kostnader och läkemedlets effekt uppskattas genom ett minskat behov av vårdresurser.

TLV bedömer med stöd av sin kliniska expert att Iktorivil orala droppar sannolikt minskar behovet av akut vård, men att det är mycket osäkert i vilken utsträckning. Baserat på de antaganden som gjorts med stöd av kliniska experter bedömer TLV att det är rimligt att anta en vårdresursbesparing motsvarande en dags inläggning på akutvårdsavdelning och ett akut läkarbesök, i genomsnitt per patient och år.

I TLV:s kostnadsjämförelse går de ökade läkemedelskostnaderna vid tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar jämnt ut med besparingen i övriga vårdkostnader, för den analyserade patientpopulationen. Resultatet är därmed att tilläggsbehandling med Iktorivil orala droppar är kostnadsneutralt jämfört med ingen tilläggsbehandling, till det ansökta priset.

TLV redovisar känslighetsanalyser där genomsnittlig dygnsdos och vårdresursförbrukningen varierar. Känslighetsanalyserna visar att de osäkra parametrar som ingår i kostnadsjämförelsen har en relativt hög påverkan på resultatet i båda riktningar, men att kostnadsbesparingen som skulle kunna uppstå är något högre än en eventuell kostnadsökning. De känslighetsanalyser som TLV presenterar i detta underlag är valda utifrån variationer i rekommenderad dos eller utlåtande om vårdresursbesparingar från kliniska experter – andra känslighetsanalyser skulle kunna visa andra resultat.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor:

Subventioneras endast för patienter som behöver tilläggsbehandling av klonazepam och som antingen har behov av mycket låga doser och/eller små dosjusteringar, eller för vilka tabletter är olämpligt.

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi - stöd för styrning och ledning", 2019.
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av epilepsi - behandlingsrekommendation", 2019.
- [3] Läkemedelsverket. (2017, 2024-05-07). *Läkemedelsboken – Epilepsi*. Available: <https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/nervsystemets-sjukdomar/epilepsi/>

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.