TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Inbrija (levodopa)

Utvärderad indikation

Inbrija är avsett för intermittent behandling av kortvariga motoriska fluktuationer (OFF-episoder) hos vuxna patienter med Parkinson sjukdom (PD) som behandlas med en levodopa/dopadekarboxylashämmare.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

Dnr 879/2025

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Inbrija (levodopa), inhalationspulver, hård kapsel. ATC-kod: N04BA01
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med en kombination av levodopa och dopadekarboxylashämmare och som får kortvariga motoriska fluktuationer (OFF-perioder). Parkinsons sjukdom drabbar cirka 18 000- 20 000 svenskar varav 10-20% av patienterna drabbas av OFF-perioder.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget antar att 42 befintliga pennanvändare av apomorfin kommer att byta till och behandlas med Inbrija vid en OFF-period per dag. Detta motsvarar en fullskalig försäljning på 1 527 456 kronor.
Trepartsöverläggning	Nej, inte efterfrågat.
Sista beslutsdag	2025-10-02

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	**Styrka**	**Förp.stl.**	**AIP (SEK)**	**AUP (SEK)**
Inbrija, inhalationspulver, hård kapsel	33 mg	92 st	4 094,90 kr	4 245,52 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Magdalena Sterky (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.

Klinisk expert: Carl Rosenblad, överläkare i neurologi, Skånes universitetssjukhus i Lund. 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	
Sjukdomens svårighetsgrad	Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Inbrija och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Eftersom tillståndets svårighetsgrad därmed inte har någon avgörande betydelse för bedömningen så har TLV inte tagit ställning till hälsotillståndets svårighetsgrad.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, med stöd av behandlingsrekommendationer från SWEMODIS och Socialstyrelsen, samt efter konsultation av klinisk expert, att det kliniskt relevanta behandlingsalternativet till Inbrija är apomorfin subkutant. Den mest kostnadseffektiva av de två apomorfinpreparat som ingår i förmånerna är D-mine Pen med tillhörande Dacepton injektionsvätska. Mot denna bakgrund bedömer TLV att det relevanta jämförelsealternativet till Inbrija är D-mine Pen med tillhörande Dacepton injektionsvätska.
Relativ effekt och säkerhet	Grunden för den aktuella utvärderingen utgörs av två randomiserade studier (fas 2b-studien CVT-301-003 och fas 3-studien CVT-301-004) som jämförde inhalerat levodopa med placebo. Det primära effektmåttet i båda studierna var förändring i UPDRS motor score. Sekundära effektmått innefattade andel patienter som uppnådde och bibehöll en ON-period, självrapporterad förbättring i patientens tillstånd (mätt med PGI-C) och förändring i total daglig OFF-tid. Eftersom det inte finns någon direkt jämförande studie mellan inhalerat levodopa och apomorfin subkutant har företaget gjort en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier av effekten av apomorfin subkutant och därefter genomfört en indirekt effektjämförelse med en nätverksmetanalys. TLV bedömer att nätverksmetaanalysen inte visar någon statistiskt säkerställd skillnad i effekt mellan inhalerat levodopa och apomorfin subkutant mätt som förändring i UPDRS motor score, självrapporterad förbättring i patientens tillstånd (mätt med PGI-C) eller förändring i total daglig OFF-tid. TLV bedömer utifrån det befintliga underlaget, att effekten av inhalerat levodopa och apomorfin subkutant för intermittent behandling av kortvariga motoriska fluktuationer (OFF-episoder) hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med en kombination av levodopa och dopadekarboxylashämmare är jämförbar.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse där läkemedelskostnaden för Inbrija jämförs med läkemedels-och administrationskostnaderna för D-mine Pen med Dacepton injektionsvätska, lösning i cylinderampull.
Viktigaste kostnaderna	De enda kostnaderna som inkluderas i företagets och TLV:s analyser är läkemedels- och administreringskostnader.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	De största osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är företagets val av behandlingslängd och doseringen av apomorfin. TLV anser att företagets antagande om en behandlingslängd på 196 dagar är osäkert, och noterar att en justering av detta med endast några dagar innebär att behandlingskostnader för Inbrija är högre än behandlingskostnaderna för D-mine Pen och Dacepton injektionsvätska, lösning i cylinderampull. TLV redovisar känslighetsanalyser hur antaganden om behandlingslängd och apomorfindos påverkar resultatet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med Inbrija är samma som kostnaden för behandling med D-mine Pen och Dacepton injektionsvätska, lösning i cylinderampull.
Sammanvägd bedömning	Utifrån befintligt underlag bedömer TLV att det inte föreligger effektskillnader mellan Inbrija och D-mine Pen med Dacepton injektionsvätska, lösning i cylinderampull vid behandling av vuxna patienter med Parkinson sjukdom som behandlas med en kombination av levodopa och dopadekarboxylashämmare och som får kortvariga motoriska fluktuationer (OFF-perioder). TLV bedömer att kostnaden för behandling med Inbrija är samma som kostnaden för behandling med D-mine Pen och Dacepton injektionsvätska, lösning i cylinderampull. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m (förmånslagen) är uppfyllda till det ansökta priset. Ansökan föreslås därför bifallas.

Innehåll

1 Företagets ansökan 1
2 Parkinsons sjukdom 1
2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 1
3 Läkemedlet 2
3.1 Indikation 2
3.2 Verkningsmekanism 2
3.3 Dosering/administrering 2
4 Aktuella behandlingsrekommendationer 2
5 Jämförelsealternativ 4
6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 7
6.1 Kliniska studier 7
6.2 Indirekta jämförelser 11
Nätverksmetaanalys (NMA) 11
7 Hälsoekonomi 15
7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 15
7.2 Kostnader 15
7.2.1 Dosering 15
7.2.2 Kostnader för läkemedlet 15
7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande 16
7.2.4 Övriga direkta kostnader 17
8 Resultat av hälsoekonomisk analys 19
8.1 Företagets kostnadsjämförelse 19
8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse 19
8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse 20
8.2 TLV:s kostnadsjämförelse 20
8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse 20
8.2.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse 20
8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser 21
8.2.4 Osäkerhet i resultaten 22
8.3 Samlad bedömning av resultaten 22
9 Regler och praxis 24
9.1 Den etiska plattformen 24
9.2 Författningstext m.m. 24
Bilagor 25
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 25
Bilaga 2 26
Bilaga 3 – Behandlingslängd 30

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om generell subvention för Inbrija.

2 Parkinsons sjukdom[1]

Parkinsons sjukdom (PS) är en långsamt förlöpande neurodegenerativ sjukdom som medför tilltagande påverkan på rörelseförmåga. Rörelsesymtom krävs för diagnos, men andra symtom finns ofta tidigt och på sikt har sådana icke-motoriska symtom som störningar i det autonoma nervsystemet, nedsatt balans och kognitiv påverkan ofta den mest negativa effekten på livskvaliteten.

Neuropatologin karaktäriseras av förlust av först dopaminproducerande nervterminaler och senare dopaminproducerande och andra nervceller.

PS är vanligast förekommande efter pensionsåldern, men hos ca 20 procent av patienterna har den startat i arbetsför ålder. Insjuknande vid cirka 30 års ålder är inte helt ovanligt. Förekomsten av PS ökar med åldern och är ca en procent efter 60 års ålder. Man uppskattar att det finns cirka 20 000 patienter i Sverige. Förväntad livslängd är ungefär densamma för patienter med Parkinsons sjukdom som för befolkningens genomsnitt.

De motoriska symtomen utgörs av tröghet i rörelser som typiskt minskar vid upprepade rörelser (bradykinesi). Ofrivilliga skakningar i en vilande kroppsdel (vilotremor), är ett vanligt men inte nödvändigt symtom. Rigiditet (muskelstelhet) är sällan symtomgivande. Däremot kan värk förekomma även tidigt i förloppet.

Kognitiva besvär kan uppträda tidigt och medföra svårigheter i arbete och hem. Risken för demens är förhöjd efter lång tids sjukdom. Andra icke-motoriska symtom som förekommer är psykiatriska symtom som oro/ångest, nedstämdhet, hjärntrötthet (fatigue) och sömnstörning.

Behandling av Parkinsons sjukdom beskrivs i stycke 4. Läkemedel med levodopa är den medicinering som lindrar symtomen mest effektivt. Det omvandlas till dopamin i hjärnan och ersätter det dopamin som saknas. Levodopa används i alla stadier av sjukdomen.

Efter en tids behandling, oftast flera år, upplever många patienter att effekten av en dos av levodopa inte räcker till nästa doseringstillfälle. Mellan tiderna med god effekt (”ON”) uppstår tider då Parkinsonsymtomen återkommer (”OFF”). OFF-perioder kallas även dosglapp.

Symtomen vid dosglapp kan vara de typiska motoriska Parkinsonsymtomen, det vill säga tröghet i rörligheten, stelhet och skakningar. Man kan också ha icke-motoriska symtom vid dosglapp. Till exempel nedstämdhet, smärta, oro, tanketröghet, svettning och urinträngning.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Inbrija och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsminimeringsanalys. Eftersom tillståndets svårighetsgrad därmed inte har någon avgörande betydelse för bedömningen så har TLV inte tagit ställning till hälsotillståndets svårighetsgrad.

[1] Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Internetmedicin vad gäller Parkinsons sjukdom generellt, och från Läkemedelsboken och Parkinsonförbundet (https://parkinsonforbundet.se/) vad gäller off-perioder.

3 Läkemedlet

Läkemedlet Inbrija innehåller den aktiva substansen levodopa och fick marknadsgodkännande i Europa den 19 september 2019.

3.1 Indikation

Inbrija är avsett för intermittent behandling av kortvariga motoriska fluktuationer (OFF-episoder) hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom (PD) som behandlas med en levodopa/dopadekarboxylashämmare.

3.2 Verkningsmekanism

Levodopa är en prekursor till dopamin och ges som dopaminersättningsterapi vid Parkinsons sjukdom. Inbrijas beredningsform är inhalationspulver.

3.3 Dosering/administrering

Patienter ska stå på en stabil regim med levodopa och dopadekarboxylashämmare (t.ex. karbidopa eller benserazid) innan Inbrija sätts in.

Patienter aktuella för behandling med Inbrija ska kunna känna igen början på sina ”OFF-symtom” och kunna förbereda inhalatorn eller ha annan ansvarig vårdgivare som vid behov kan förbereda inhalatorn.

Inbrija ska inhaleras när symtom, motoriska eller icke-motoriska, på en OFF-period börjar återkomma.

Den rekommenderade dosen Inbrija är 2 hårda kapslar upp till 5 gånger per dag. Var och en av dessa ger 33 mg levodopa. Den maximala dagliga dosen av Inbrija ska inte överstiga 10 kapslar (330 mg). Mer än 2 kapslar per OFF-period rekommenderas inte. Om den rekommenderade dosen överskrids kan detta leda till att levodopa-relaterade biverkningar ökar.

<u>Administreringssätt</u>
Endast för inhalation. Inbrija hårda kapslar får inte sväljas.
Läkaren eller annan hälso- och sjukvårdspersonal ska visa patienten hur läkemedlet administreras på rätt sätt.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer[2]

Behandlingen vid PS är symtomlindrande och den bör noga anpassas efter patientens besvär med sikte på god symtomlindring utan överdoseringseffekter.

Levodopa
Levodopa (L-dopa) är den vanligaste behandlingen vid Parkinsons sjukdom och det mest effektiva läkemedlet för att lindra symtomen. Flera olika preparat med olika beredningsformer finns att tillgå. Levodopa kan ges under alla stadier av sjukdomen. Levodopa är ett förstadium till dopamin och det kan passera blod-hjärnbarriären. I hjärnan omvandlas levodopa sedan till

[2] Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Internetmedicin, SWEMODIS (se separat referens), Socialstyrelsen (se separat referens) och Parkinsonförbundet (https://www.parkinsonforbundet.se/om-parkinsons-sjukdom/symtom/dosglapp/).

dopamin. För att förbättra effekten av levodopa innehåller läkemedlen alltid dekarboxylashämmare, endera karbidopa eller benserazid, som bromsar nedbrytningen av levodopa så att mer levodopa kan nå hjärnan och där omvandlas till dopamin.

Enzymhämmare
Ett sätt att öka effekten av en given dos levodopa är att lägga till nedbrytningshämmare. MAO-B-hämmare minskar nedbrytningen av dopamin i hjärnan. COMT-hämmarna minskar främst nedbrytningen av levodopa i periferin.

Dopaminagonister
Dopaminagonister är substanser vars effekt liknar effekten av dopamin i nervsystemet. Pramipexol, ropinirol och rotigotin är preparat med relativt likartad effekt och används i majoriteten av fallen. Apomorfin är den mest effektiva agonisten (i paritet med levodopa), men kan endast ges parenteralt (subkutant) med peninject för att snabbt motverka dosglapp eller med infusionspump.

Terapi vid symtomfluktuationer[3]
Symtomfluktuationer innebär att parkinsonsymtomen återkommer periodvis under dygnet i form av dosglapp (engelsk terminologi ”wearing off”). Dosglapp är nästan uteslutande kopplade till behandling med levodopa som har snabb omsättning i kroppen. För de flesta patienter börjar symtomfluktuationer uppträda tre till fem år efter PS-diagnos.

Om underdoseringssymtom uppkommer sällan och oförutsägbart (högst en eller ett par gånger per dag) kan tillfälliga extradoser av snabblösligt levodopapreparat (Madopark Quick Mite) provas för att motverka underdoseringssymtomen när dessa uppträder. Även intermittent behandling med apomorfininjektioner kan övervägas.

När dosglapp uppträder mer regelbundet bör läkemedelsregimen modifieras enligt någon av strategierna nedan:

Tabell 1: Behandlingsrekommendationer vid dosglapp enligt SWEMODIS

Behandlingsförslag: Dosglapp			
Fraktionering	**Enzymhämmare**	**Dopaminagonister**	**Nattbehandling**
Fördela dygnsdosen levodopa över fler medicineringstillfällen (dosfraktionering). Detta bör göras med beaktande av hur länge den aktuella dosen har effekt, vilket innebär att dygnsdosen kan behöva ökas något. Vid dosering tätare än 4 timmar behöver morgondosen ofta vara högre än övriga doser (t.ex. 125%)	Lägg till enzymhämmare (COMT-I, MAO-B-I). Risk för ortostatism och psykisk påverkan. Vid ca 400 mg levodopa/dygn sällan behov för dosreduktion, men vid 600-800 mg/dygn ofta behov av sänkning för att undvika hyperkinesier/överdoseringssymtom. Använd gärna beräknade LED för vägledning, se bilaga.	Tillägg eller dosökning av långverkande dopaminagonist kan prövas, levodopadosen kan då samtidigt behöva sänkas för att undvika hyperkinesier och andra överdoseringssymtom. Intermittent apomorfininjektion vid behov.	Vid återkomst av parkinsonism (underdoseringssymtom) nattetid. Prova tillägg av depot-levodopapreparat till natten, 100-200 mg, eller lägg till COMT-I till natten enbart. En långverkande enskild dos av dopaminagonist, kan också vara effektivt.

Insatser av fysioterapi och/eller arbetsterapi bör erbjudas.

[3] SWEMODIS (Swedish Movement Disorder Society). *Riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom*, version 9, 2022

För en andel av patienterna blir det gradvis svårare att få stabil behandlingseffekt. Om man behöver ge 5 doser levodopa eller mer per dag, sjukdomen har pågått i mer än tre år och patienten har >1-2 timmar besvärande off per dag bör man överväga avancerad behandling[4]. I de fall detta inte är aktuellt kan situationen ändå optimeras i någon mån med justering av konventionella terapier, eller med mikrotabletter av levodopa.

Följande åtgärder kan motverka problem med uttalade motoriska ”on-off” problem:

- Fördela levodopa-doserna till varannan timme under dagen (”hyperfraktionerad dosering”). Kortare intervall och mycket små doser är sällan meningsfullt. Ge stödmedicinering till eller under natten vid behov.
- Ge tillägg av enzymhämmare.
- Prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som ”räddningsmedicinering”.

Socialstyrelsen har i sina nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom skrivit om tillståndet ”motoriska komplikationer trots optimal behandling med levodopa” för vilket man rekommenderar behandling med apomorfinpenna. Motiveringen till rekommendationen är följande: tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad; åtgärden har stor effekt på motorisk funktion, men begränsad evidens för flera andra effektmått; be-handlingen har stor effekt på kortvariga motoriska problem. Angående vilken effekt åtgärden har skriver man följande: apomorfininjektioner har stor betydelse i behandlingen av Parkinsons sjukdom med motoriska fluktuationer, främst för att häva off-perioder; genom apomorfinets snabba och reproducibla effekt får patienten möjlighet till bättre kontroll över sina fluktuationer.

5 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ
Enligt företaget utgörs det relevanta jämförelsealternativet till Inbrija av APO-go PEN, apomorfin för subkutan injektion. Företagets motivering är följande. APO-go PEN är erkänt som en etablerad ”on-demand” rescuebehandling i Sverige för patienter med besvärliga OFF-perioder[5,6]. Båda subkutant apomorfin och Inbrija (inhalerad levodopa) syftar till snabb lindring av OFF-perioder. Eftersom företaget hävdar jämförbar klinisk effekt (i ett kort tidsperspektiv) vad gäller återgång till ett ON-stadium har man genomfört en kostnadsminimeringsanalys.

Företaget anför att innan Inbrijas introducerats har APO-go PEN varit det föredragna behandlingsalternativet för snabb OFF-lindring enligt Socialstyrelsen[7]. Företaget tillägger dock att ett antal snabbverkande räddningsbehandlingar är möjliga att använda och att valet ofta beror på administrationsvägen, biverkningsprofilen och vad patienten föredrar[8]. Vissa patienter efterfrågar enligt företaget ett behandlingsalternativ som inte innebär injektioner, vilket potentiellt kan förbättra följsamheten till behandlingen.

[4] Avancerade behandlingar finns i form av neurokirurgi med "Deep Brain Stimulation" (DBS) eller pumpbehandling med levodopa eller dopaminagonister. (Läkemedelsboken)
[5] SWEMODIS (Swedish Movement Disorder Society). *Riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom*, version 9, 2022
[6] Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom – Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2022
[7] Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom – Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2022.
[8] Dietrichs E, Alves G, Benjaminsen E, Johansen KK, Tysnes OB. Treatment of motor symptoms in Parkinson’s disease. Tidsskr Nor Laegeforen. 2023. Available at: https://tidsskriftet.no/en/2023/05/clinical-review/treatment-motor-symptoms-parkinsons-disease

Företaget menar att enligt riktlinjer från Socialstyrelsen och SWEMODIS kan patienter i behov av en intermittent recuebehandlig vid OFF-perioder välja antingen apomorfinpenna eller inhalerad levodopa, förutsatt att båda anses kliniskt lämpade.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p. 3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

En genomgång av vetenskapliga artiklar som diskuterar intermittent (on demand) behandling av OFF-perioder nämner ofta att det finns tre möjliga typer av sådana rescuebehandlingar: apomorfin för subkutan injektion, apomorfin sublingualt och levodopa inhalerat (Inbrija)[9,10,11]. Apomorfin sublingualt är dock avregistrerat i Sverige och därmed inte relevant som möjligt jämförelsealternativ. Andra artiklar inkluderar även lösligt levodopa i gruppen rescuebehandlingar[12,13].

SWEMODIS behandlingsriktlinjer[14] innehåller ett kapitel om terapi vid begynnande symtomfluktuation (se stycke 4). SWEMODIS använder termen ”dosglapp” för OFF-perioder. I rekommendationerna står att om underdoseringssymtom uppkommer sällan och oförutsägbart (högst en eller ett par gånger per dag) kan tillfälliga extradoser av snabblösligt levodopapreparat (Madopark Quick Mite) provas för att motverka underdoseringssymtomen när dessa uppträder. Även intermittent behandling med apomorfininjektioner kan övervägas. Det nämns att av särskilt stort värde är apomorfinpenna för personer med oförutsägbara/oregelbundna glapp som förekommer enstaka gånger per dag. För svårbehandlade symtomfluktuationer av typen uttalade motoriska ”on-off” problem nämns att man kan prova vattenlöslig levodopa eller apomorfinpenna som ”räddningsmedicinering”.

Socialstyrelsen har också publicerat behandlingsriktlinjer för PS[15]. Det enda som nämns för intermittent behandling är apomorfininjektioner subkutant. Nämnas bör dock att Socialstyrelsens riktlinjer är mycket kortfattade vad gäller standardbehandling. De omfattar framför allt avancerad behandling, då rekommendationerna främst gäller åtgärder som man bedömer är viktiga för hälso- och sjukvården ur ett styr- och ledningsperspektiv.

I ovan nämnda riktlinjer från SWEMODIS och Socialstyrelsen nämns inget om inhalerat levodopa.

Internetmedicin nämner som enda räddningsbehandling apomorfinpenna[16]. I Parkinsonförbundets behandlingsrekommendationer angående behandling av dosglapp omnämns injektionspenna apomorfin som den enda behandlingen som ger snabb lindring[17].

---

[9] Martinez-Nunez AE, LeWitt PA. Drugs to the Rescue: Comparison of On-Demand Therapies for OFF Symptoms in Parkinson’s Disease. *Journal of Parkinson’s Disease*. 2023;13(4):441-451.
[10] Isaacson SH, Pagan FL, Lew MF, Pahwa R. Should "on-demand" treatments for Parkinson's disease OFF episodes be used earlier? Clin Park Relat Disord. 2022 Aug 12;7:100161.
[11] Hauser RA, LeWitt PA, Comella CL. On demand therapy for Parkinson's disease patients: Opportunities and choices. Postgrad Med. 2021 Sep;133(7):721-727.
[12] Fabbri M, Barbosa R, Rascol O. Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease. Neurol Ther. 2023 Apr;12(2):391-424. Erratum in: Neurol Ther. 2023 Apr;12(2):425.
[13] Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. J Parkinsons Dis. 2013 Jan 1;3(3):255-69.
[14] SWEMODIS (Swedish Movement Disorder Society). *Riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom*, version 9, 2022
[15] Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom – Rekommendationer med tillhörande kunskapsunderlag. Stockholm: Socialstyrelsen; 2016
[16] https://www.internetmedicin.se/neurologi/parkinsons-sjukdom-bakgrund-och-behandlingsprinciper
[17] https://parkinsonforbundet.se/om-parkinsons-sjukdom/behandling/

TLV bedömer, efter att ha tillfrågat TLV:s kliniska expert angående hur man behandlar OFF-perioder hos vuxna Parkinsonpatienter i klinisk praxis idag, att om det handlar om oförutsägbara kortare OFF-perioder används oftast löslig levodopa (L-dopa), men att ett fåtal patienter använder injektion apomorfin med god effekt. Experten skriver i sitt svar att om OFF-perioderna är vanligt förekommande och patienterna besväras av mycket tid i OFF försöker man snarare än att använda vidbehovs-medicinering, förändra den ordinarie behandlingen genom tillägg av COMT-hämmare, MAO-B-hämmare, dopaminagonist eller avancerad terapi (L-dopapump eller DBS) för att uppnå jämnare behandlingseffekt och mindre tid i OFF.

TLV bedömer, efter att ha tillfrågat experten, att alla OFF-perioder inte är så djupa att det finns behov av väldigt snabb rescue-terapi. Trots optimal behandling med olika läkemedel, inklusive levodopa, har enligt experten patienter i senare faser av sjukdomen varierande effekt av sin medicinering där man ofta kan behöva använda extra L-dopa (som regel Madopark Quick mite) för att till exempel möta ökat behov vid fysisk aktivitet, motverka försämring på grund av fördröjning i ordinarie medicin med mer OFF än vanligt, eller det bara är en variation i behandlingssvaret som man behöver kompensera för. Experten skriver att ofta är löslig L-dopa tillfyllest för dessa situationer och används i stor omfattning.

Experten anger vidare att apomorfin har ett snabbt effekttillslag (några minuter) vilket kan vara till nytta i ett fåtal besvärliga situationer hos aktiva självständiga patienter med hög aktivitetsnivå, mycket snabba fluktuationer, och där kognitiva biverkningar inte blir så problematiska. Detta kan vara att de hamnar i svåra/obehagliga situationer, till exempel om patienten är på stan och plötsligt blir så dålig att man inte kan ta sig hem. Här kan apomorfinets snabba tillslag visa sig vara en fördel.

TLV bedömer, efter att ha konsulterat den kliniska experten, att de patienter som skulle kunna bli aktuella för behandling med Inbrija om det togs in i förmånerna är de som idag har apomorfinpenna med behov av mycket snabbt insättande effekt.

TLV bedömer därför att det kliniskt relevanta jämförelsealternativet till Inbrija är apomorfin subkutant. Bedömningen har utöver expertens utlåtande stöd i den vetenskapliga litteraturen och i behandlingsriktlinjer från SWEMODIS och Socialstyrelsen.

Apomorfin för subkutan injektion ingår i förmånerna i form av två produkter (apomorfinpennor): APO-go PEN och D-mine Pen med tillhörande Dacepton injektionsvätska, lösning i cylinderampull. D-mine Pen ingår i högkostnadsskyddet från 2018 och i utredningen jämfördes D-mine Pen och Dacepton med Apo-go Pen (dnr. 109/2018). D-mine Pen subventionernas med en begränsning: "Subventioneras endast för patienter som behandlas med injektioner med apomorfin upp till och med 12 mg per dygn". Eftersom D-mine Pen med Dacepton har ett lägre pris, upp till 12 mg per dygn, än Apo-go Pen är det därmed det mest kostnadseffektiva alternativet.

Företaget ansöker om subvention för Inbrija där man i underlaget antar 1 OFF period per dygn. Med stöd av TLV:s anlitade expert, antas en dos om 3-4 mg apomorfin för Dacepton vid 1 OFF period per dygn vilket ligger inom ramen för subventionsbegränsningen för D-mine Pen. Mot denna bakgrund konstaterar TLV att D-mine Pen med Dacepton är det mest kostnadseffektiva läkemedlet inom läkemedelsförmånerna för intermittent behandling av kortvariga motoriska fluktuationer (OFF-perioder) hos vuxna patienter med PS.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer liksom företaget och med stöd av behandlingsrekommendationer från SWEMODIS och Socialstyrelsen, samt efter konsultation av klinisk expert, att apomorfin subkutant är kliniskt relevant behandlingsalternativ till Inbrija. Den mest kostnadseffektiva av de två apo-

morfinpreparat som ingår i förmånerna är D-mine Pen med tillhörande Dacepton injektionsvätska. TLV bedömer därför att D-mine Pen med tillhörande Dacepton injektionsvätska är relevant jämförelsealternativ till Inbrija.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

De viktigaste studierna av Inbrija redovisas i nedanstående tabell 2 EMA ansåg både fas 2-studien CVT-301-003[18] och fas 3-studien CVT-301-004[19] som pivotala. CVT-301-004E[20] är en öppen förlängningsstudie av fas 3-studien.

Tabell 2: Översikt över huvudsakliga studier av Inbrija

Study (Phase)	Design & N	Population	Duration
CVT-301-003 (P2b)	Double-blind, placebo-controlled; N=86	PD ≥2h OFF/day	4 weeks
CVT-301-004 (P3)	Double-blind, placebo-controlled; N=351	PD ≥2h OFF/day	12 weeks
CVT-301-004E (OLE)	Open-label extension of CVT-301-004; N≈325	PD continuing from 004	12 months

Metod

CVT-301-004 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie genomförd vid 65 kliniker i fyra länder. För att inkluderas i studien skulle patienterna ha PS, vara i åldern 30-85 år och ha off-perioder som i genomsnitt varade två timmar eller mer per dag. Patienterna stod på stabil behandling med levodopa och dopadekarboxylashämmare. Totalt 351 patienter inkluderades i studien och randomiserades (1:1:1) till Inbrija 84 mg, Inbrija 60 mg eller placebo. Varje dos bestod av två kapslar administrerade via en inhalator. Patienterna instruerades att använda studieläkemedlet vid behov för off-perioder, och kunde självadministrera upp till fem doser per dag. Effekten analyserades i intention to treat-populationen.

Centrala begrepp i studiens effektmått

UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III): Mäter och bedömer olika motoriska symtom vid PS. Detta inkluderar bedömning av rigiditet (muskelstelhet), tremor (skakningar), bradykinesi (långsamma rörelser), postural instabilitet (balansproblem) och gångförmåga.

PGI-C (Patient Global Impression of Change): En enkät som används för att mäta en patients upplevda förändring i sitt tillstånd.

[18] LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F, Saint-Hilaire MH, Ellenbogen A et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016 Sep;31(9):1356-65.
[19] LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019 Feb;18(2):145-154. Erratum in: Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):e2.
[20] Farbman ES, Waters CH, LeWitt PA, Rudzińska M, Klingler M, Lee A et al. A 12-month, dose-level blinded safety and efficacy study of levodopa inhalation powder (CVT-301, Inbrija) in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Dec;81:144-150.

OFF time: Total tid per dag som patienten är i OFF-tillstånd.

Proportion ON: Andelen patienter som uppnår och bibehåller ON-tillstånd inom en specificerad tid.

Primärt effektmått

- Effekten av Inbrija 84 mg jämfört med placebo på förändring i UPDRS motor score från predos till 30 minuter postdos, bedömt vecka 12 under en off-period på studiekliniken.

Sekundära effektmått för Inbrija jämfört med placebo utvärderades också vecka 12 i en hierarkisk ordning som baserades på resultaten av den föregående fas 2-studien.

Sekundära effektmått

- Andel patienter som uppnådde och bibehöll en ON-period upp till 60 minuter efter att ha erhållit en dos på studiekliniken, bedömt av personal i studien.
- Förändring i UPDRS motor score från predos till 20 minuter postdos, bedömt av studiens personal.
- Andel patienter som självrapporterade förbättring i sitt tillstånd mätt med PGI-C-skalan.
- Förändring i UPDRS motor score från predos till 10 minuter postdos, bedömt av studiens personal.
- Förändring i total daglig OFF-tid från baslinjen till genomsnittet av tre konsekutiva dagar före besöket vecka 12 (data registrerat i patientdagbok).

Resultat

Patienterna hade en genomsnittlig duration av PS på 8,3 år, i genomsnitt 3,5 OFF-perioder per dag och ett genomsnittligt dagligt intag av levodopa på 828 mg. Den genomsnittliga dagliga OFF-tiden var 5,5 timmar. Baslinjekaraktäristika för patienterna redovisas i Tabell B1 i Bilaga 2.

Det primära effektmåttet, förändring i UPDRS motor score från predos till 30 minuter postdos vid vecka 12, uppnåddes. Genomsnittlig förändring från predos var –5,91 (95% KI: –8,86 to –2,96) för placebogruppen (n=112) och -9, 83 (95% KI: -12, 79 to -6, 87) för gruppen som erhöll Inbrija 84 mg (n=114). Den genomsnittliga skillnaden mellan dosen 84 mg och placebo var -3, 92 (95% KI: -6, 84 to -1, 00; p=0, 0088).

Resultaten för samtliga effektmått redovisas i nedanstående tabell 3. De sekundära effektmåtten utvärderades också vecka 12.

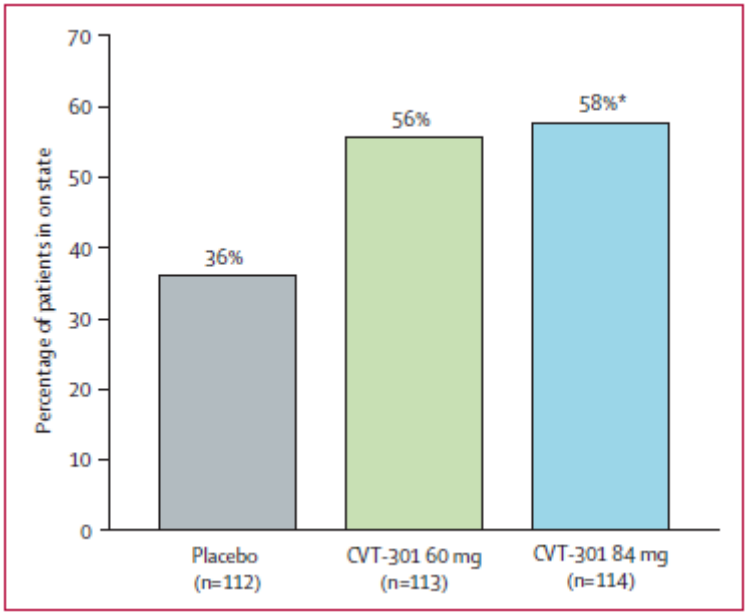
Tabell 3: Resultat för studien CVT-301-004 vecka 12 enligt hierarkisk signifikanstestning

	Hierarchical step	CVT-301 84 mg *vs* placebo		Hierarchical step	CVT-301 60 mg *vs* placebo	
		(95% CI)	p value		(95% CI)	p value
Change in UPDRS motor score at 30 min, LS difference*	1	−3·92 (−6·84 to −1·00)	0·0088	7	−3·07 (−5·99 to −0·16)	0·039
Responder on state at 60 min, odds ratio	2	2·65 (1·48 to 4·76)	0·0027	8	2·30 (1·29 to 4·10)	0·006
Change in UPDRS motor score at 20 min, LS difference	3	−2·55 (−5·22 to 0·13)	0·062	9	−1·98 (−4·65 to 0·70)	0·147
Improvement on PGI-C, odds ratio	4	2·94 (1·62 to 5·33)	<0·001	10	1·85 (1·05 to 3·28)	0·026
Change in UPDRS motor score at 10 min, LS difference	5	−2·26 (−4·48 to −0·04)	0·046	11	−0·97 (−3·19 to 1·24)	0·387
Change in Parkinson's disease diary off-state time, LS difference	6	−0·01 (−0·55 to 0·56)	0·975	12	−0·10 (−0·66 to 0·46)	0·722

UPDRS =Unified Parkinson's Disease Rating Scale. LS=least-squares mean. PGI-C=patient global impression of change. *Primary endpoint.

Eftersom resultatet vad gäller det primära effektmåttet var statistiskt signifikant gick man vidare i den hierarkiska signifikanstestningen. Andelarna patienter som vecka 12 uppnådde och bibehöll en ON-period upp till 60 minuter postdos var 58 procent (56 av 97) i 84 mg gruppen och 36 procent (35 av 97) i placebogruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant (p=0,0027) (figur 1).

*Figur 1: Andel patienter i ON-period 60 minuter postdos vecka 12 (*p=0,0027)*



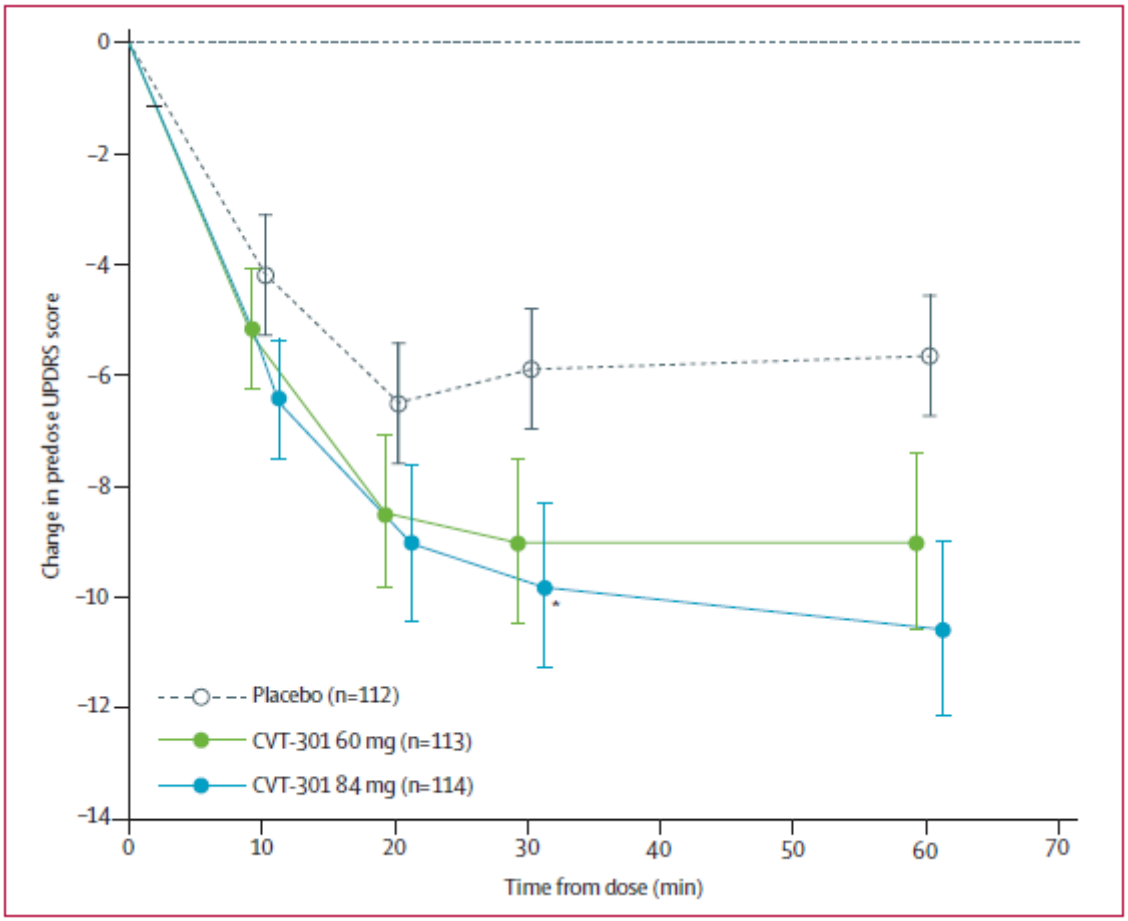
Eftersom den hierarkiska testningen inte nådde statistisk signifikans vid steg 3 (förändring i UPDRS motor score från predos till 20 minuter postdos, p=0,062) kunde efterföljande resultat inte anses statistiskt signifikanta utan endast nominellt signifikanta i de fall p<0,05.

Resultatet för steg 4, PGI-C score, visade att vecka 12 var det en större andel patienter i Inbrija 84 mg-gruppen (71%, 70 av 98) som rapporterade en förbättring i sitt tillstånd jämfört med placebogruppen (46%, 45 av 97), nominellt p<0,001.

Angående förändringen i UPDRS motor score från predos till 10 minuter postdos (steg 5) observerades en större minskning i Inbrija 84 mg gruppen än i placebogruppen (i genomsnitt -6,45 jämfört med -4,18, nominellt p=0,046). Minskningen i total daglig OFF-tid från baslinjen till vecka 12 (steg 6) var liknande för Inbrija 84 mg och placebo (genomsnittlig förändring -0,47 h respektive -0,48 h).

Vid 12-veckorsutvärderingen var minskningen i UPDRS motor score vid varje tidpunkt (det vill säga 10, 20, 30 och 60 minuter) större för båda doserna Inbrija än för placebo, men statistisk signifikans uppnåddes endast för dosen 84 mg vid 30 minuter (figur 2).

Figur 2: Förändring I UPDRS motor score från 0 till 60 minuter postdos vecka 12



Data are least-squares mean change and SE. UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Primary efficacy endpoint comparing CVT-301 84 mg versus placebo at 30 min (p=0·0088).

Det genomsnittliga antalet doser per dag för alla behandlingsgrupperna var cirka två, och förändrades inte under de 12 veckor studien pågick. Patienterna instruerades att självmedicinera upp till fem OFF-perioder per dag, och doseringsdata återspeglar variabiliteten vad gäller hur ofta OFF-perioder återkommer. Exempelvis sågs i gruppen som behandlades med 84 mg Inbrija att 50 procent av patienterna tog fyra doser per dag åtminstone en gång, och 26 procent tog fem doser per dag åtminstone en gång under studiens 12 veckor.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén

De vanligaste biverkningar som rapporterades i kliniska studier med Inbrija var hosta (15,6 %), fallolycka (8,7 %), övre luftvägsinfektion (5,8 %), dyskinesi (5,7 %) och missfärgad upphostning (2,8 %). Allvarliga biverkningar med allergiskt ödem har rapporterats med läkemedel med levodopa men inte i kliniska studier med Inbrija. Gastrointestinal blödning har rapporterats med läkemedel med levodopa och observerades en gång i kliniska studier med Inbrija.

6.2 Indirekta jämförelser

Nätverksmetaanalys (NMA)

En systematisk litteratursökning (SLR) genomfördes fjärde kvartalet 2024 för att identifiera randomiserade kliniska studier (RCT) som analyserat effekt och säkerhet av behandlingar av patienter med avancerad PS som har OFF-perioder. Totalt 58 unika publikationer som representerade 21 kliniska studier bedömdes relevanta att inkluderas i genomförbarhetsbedömningen (feasibility assessment). En förutsättning för att kunna använda en NMA är att det råder tillräcklig homogenitet mellan de ingående studierna avseende studiepopulationer och effektmått. Företaget har gjort genomförbarhetsbedömningen i enlighet med riktlinjer från NICE[21].

Baserat på genomförbarhetsbedömningen bestämdes att en analys avseende följande effektmått var möjlig att göra med en NMA. Antal studier som respektive nätverk innehöll anges i parentes. En översikt över de ingående studierna ges i tabell B2 i bilaga 2. Förutom studier av Inbrija och apomorfin subkutant ingick även studier av apomorfin sublingualt i nätverken. Samtliga studier var placebokontrollerade. Totalt ingick i nätverken 300 patienter som behandlats med Inbrija[22], 150 patienter som fått apomorfin subkutant och 350 som fått placebo.

- Minskning av OFF-tid i timmar per dag (genomsnitt från baslinjen) (n=4).
- Ändring i UPDRS-III score[23] (n=7).
- Förbättring i PGI-C (n=3).
- Behandlingsavbrott oavsett orsak (n=5).
- Biverkningar (n=8).
- Biverkningar som ledde till behandlingsavbrott (n=6).

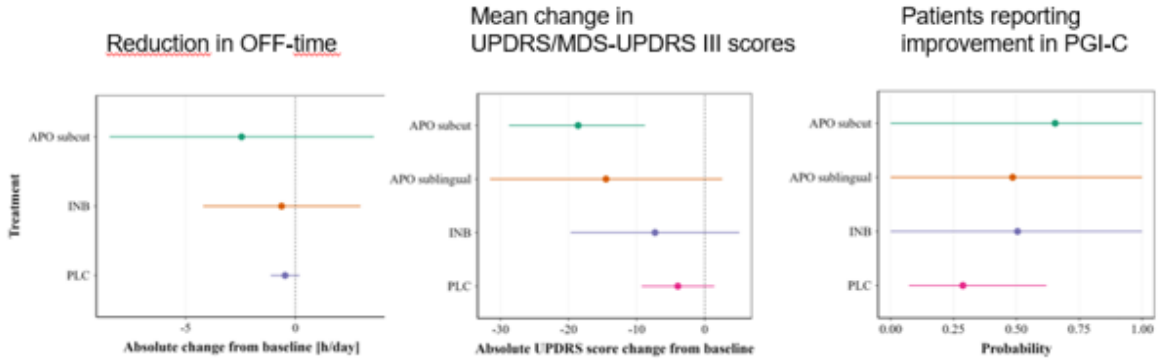
För den statistiska analysen bedömdes en ”random effects model” vara lämpligast, eftersom denna kan hantera heterogenitet i behandlingseffekt mellan studierna. Heterogenitet kan bero på skillnader mellan studier avseende till exempel sjukdomens svårighetsgrad, patienternas ålder, dosen av studieläkemedel och uppföljningsperiodens längd, och var förväntad baserat på vad man fann i genomförbarhetsanalysen.

Resultat

Resultaten vad gäller minskning av OFF-tid, ändring i UPDRS motor score och förbättring i PGI-C för respektive behandling jämfört med baslinjen redovisas i nedanstående figur 3. Kredibilitetsintervallen för Inbrija och apomorfin subkutant (samt apomorfin sublingualt) överlappar, vilket indikerar att inga statistiskt signifikanta skillnader avseende dessa effektmått förelåg.

[21] Decision Support Unit, NICE DSU Technical Support Document 2: A generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. (2016)
[22] Alla data för Inbrija poolades oavsett dos.
[23] I vissa studier användes den reviderade versionen MDS-UPDRS. MDS = The International Parkinson and Movement Disorder Society.

Figur 3: Resultat från NMA för minskning av OFF-tid, ändring i UPDRS motor score och förbättring i PGI-C för respektive behandling jämfört med baslinjen



APO = apomorfin (subkutant och sublingualt), INB = Inbrija, PLC = Placebo

Relativ effekt

Parvisa jämförelser av standardiserad medelvärdesskillnad (SMD) för förändringen i OFF-tid (h/dag) och UPDRS-III score redovisas i tabell 4 nedan. Ett 95% kredibilitetsintervall (KrI) av en SMD som inte innefattar 0 indikerar en statistiskt signifikant skillnad. De röda cirklarna markerar de jämförelser som är relevanta för den aktuella utvärderingen, alltså de mellan Inbrija och apomorfin subkutant. Skillnaderna i effekt mellan Inbrija och apomorfin subkutant var inte statistiskt signifikanta för något av utfallsmåtten, men en numeriskt bättre effekt av apomorfin förelåg i båda fallen.

Tabell 4: Resultat av NMA för parvisa jämförelser mellan behandlingar avseende förändring i OFF-tid och förändring i UPDRS motor score

SMD [95% CI] change in UPDRS/MDS-UPDRS III scores	INB	APO subcut	APO sublingual	PLC
INB		0.740 [-2.015, 3.484]	NA	-0.133 [-3.052, 2.889]
APO subcut	-1.989 [-4.522, 0.453]		NA	-0.908 [-3.657, 1.837]
APO sublingual	-0.963 [-3.581, 1.664]	0.583 [-1.975, 3.231]		NA
PLC	0.695 [-1.649, 3.030]	3.609 [1.557, 5.789]	1.664 [-0.895, 4.204]	

SMD of change in off-time (h/day) [95% CrI]

Pairwise treatment comparison for the random effects analyses of SMD of change in off-time (h/day) [95% CrI] above the diagonal and SMD of change in UPDRS/MDS-UPDRS III scores [95% CrI] below the diagonal.
The numbers on the right upper triangle are SMDs (95% CrI) for the change in daily off-time, and SMD values smaller than 0 indicate greater effect. Those on the left bottom triangle represent the SMDs (95% CrI) of change in UPDRS/MDS-UPDRS III scores, and SMD values smaller than 0 indicate greater effect. Values represent the row-defining treatment compared with the column-defining treatment. All numbers are shown after rounding off to three decimal places. The bold font indicates significant results.

Abbreviations: APO subcut – apomorphine subcutaneous; APO sublingual - apomorphine sublingual; CrI – credible intervals; INB – Inbrija NA – not available; PLC – placebo; SMD – Standardized mean difference

Parvisa jämförelser av binära effektmått genomfördes genom att beräkna oddskvoten mellan de två behandlingarna. Log_{10} oddskvot (OR) för förbättring i PGI-C och behandlingsavbrott oavsett orsak redovisas i tabell 5 nedan. Ett 95% KrI av en Log_{10} OR som inte innefattar 0 indikerar en statistiskt signifikant skillnad. De röda cirklarna markerar de jämförelser som är relevanta för den aktuella utvärderingen, alltså de mellan Inbrija och apomorfin subkutant. Skillnaderna i effekt mellan Inbrija och apomorfin subkutant var inte statistiskt signifikanta för något av utfallsmåtten, och några meningsfulla numeriska skillnader sågs inte heller enligt företaget.

Tabell 5: Resultat av NMA för parvisa jämförelser mellan behandlingar avseende förbättring i PGI-C och behandlingsavbrott oavsett orsak

Log$_{10}$ odds ratio of all-causes treatment discontinuation [95% CrI]

	INB	APO subcut	APO sublingual	PLC
INB		-0.587 [-7.262, 6.163]	0.098 [-6.520, 6.831]	0.470 [-4.220, 5.242]
APO subcut	0.513 [-1.640, 3.801]		0.685 [-5.971, 7.538]	1.057 [-3.761, 5.883]
APO sublingual	1.089 [-1.851, 4.149]	0.576 [-3.368, 3.371]		0.373 [-4.440, 5.037]
PLC	0.065 [-1.630, 1.748]	-0.449 [-3.331, 1.153]	-1.024 [-3.540, 1.449]	

Log$_{10}$ odds ratio of improvement in PGI-C [95% CrI]

Pairwise treatment comparison for the random effects analyses of Log$_{10}$ odds ratio of improvement in PGI-C [95% CrI] above the diagonal and the Log$_{10}$ odds ratio of all-causes treatment discontinuation [95% CrI] below the diagonal.

The numbers on the right upper triangle are Log$_{10}$ ORs (95% CrI) of reporting improvement in PGI-C, and Log$_{10}$ OR values smaller than 0 indicate lower risk. Those on the left bottom triangle represent the Log$_{10}$ ORs (95% CrI) of discontinuation due to all causes, and Log$_{10}$ OR values smaller than 0 indicate lower risk. Values represent the row-defining treatment compared with the column-defining treatment. All numbers are shown after rounding off to three decimal places. The bold font indicates significant results.

Parvisa jämförelser av oddskvot (OR) för biverkningar (adverse events, AE) och biverkningar som ledde till behandlingsavbrott redovisas i tabell B3 i bilaga 2. Vad gäller frekvensen biverkningar förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan Inbrija och apomorfin subkutant, och inte heller någon nämnvärd numerisk skillnad enligt företaget. Angående frekvensen biverkningar som ledde till behandlingsavbrott förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt (alltså färre sådana biverkningar) av Inbrija jämfört med apomorfin subkutant ($p<0,05$).

TLV:s diskussion

Den pivotala studien av Inbrija uppnådde sitt primära effektmått, en statistiskt signifikant förändring i UPDRS motor score 30 minuter efter dos jämfört med placebo. Den kliniska relevansen av detta stöds enligt EMA av resultaten vad gäller andel patienter som uppnådde ON-tillstånd samt den patientrapporterade förbättringen mätt med PGI-C. Vad gäller det sistnämnda effektmåttet var visserligen resultatet i fas 3-studien endast nominellt signifikant, men EMA betraktade även den föregående fas 2-studien som pivotal och poolade resultaten, varvid en statistiskt signifikant förbättring i PGI-C förelåg. Med hjälp av poolade resultat kunde EMA även påvisa att Inbrija resulterade i en statistiskt signifikant bättre effekt än placebo vad gäller UPDRS för samtliga tidpunkter från 10 till 60 minuter efter dos, förutom att andelen responders ON var statistiskt signifikant större även efter poolning.

Den måttliga storleken av förbättring vad gäller UPDRS kan förklaras av att patienterna vid de tillfällen då data för studien registrerades befann sig på kliniken och inhalerade Inbrija (respektive placebo) så snart den undersökande läkaren kunde konstatera att ett eller flera symtom återkommit, alltså tidigt i övergången från ON- till OFF-stadium.

Till skillnad mot fas 2-studien sågs ingen signifikant skillnad jämfört med placebo vad gäller daglig OFF-tid. EMA påpekar att detta även är i kontrast till vad som observerats i långtidsstudier. I sin diskussion om risk-nytta-balans skriver EMA att Inbrijas förmåga att hindra en begynnande OFF-period från att bli en fullt utvecklad sådan tyder på att det kommer att ske en förbättring i motorisk funktion vilket i klinisk praxis skulle medföra en minskad total daglig OFF-tid. EMA skriver också att långtidsstudier (52 veckor) med det huvudsakliga syftet att studera säkerheten av Inbrija visat att den kliniska effekten kvarstår.

Eftersom inga direkt jämförande studier mellan Inbrija och det relevanta jämförelsealternativet, apomorfin subkutant, finns genomförde företaget en indirekt effektjämförelse med hjälp av en nätverksmetaanalys (NMA). Företaget har gjort en systematisk litteraturgenomgång (SLR), genomförbarhetsbedömning och en NMA enligt NICE riktlinjer för respektive förfa-

rande, vilket är en styrka i analysen. Genomförbarhetsbedömningen visade på en viss heterogenitet mellan de studier som inkluderades i nätverken (olika nätverk behövde användas för respektive effektmått).

Sammanfattningsvis sågs inga statistiskt signifikanta skillnader mellan Inbrija och apomorfin subkutant vad gäller de effektmått som kunde inkluderas i NMA: UPDRS, OFF-tid och PGI-C. Vad gäller UPDRS fanns en numerisk skillnad till fördel för apomorfin. Denna kan rimligen förklaras av den måttliga förbättring vad gäller UPDRS som observerades i den pivotala studien (se ovanstående stycke för en möjlig förklaring till detta).

För OFF-tid sågs också en numerisk skillnad till fördel för apomorfin. Företaget anför att få patienter behandlade med apomorfin kunde inkluderas i NMA, och att kredibilitetsintervallen är breda. Se även diskussionen i ovanstående stycke om EMAs bedömning att i en ”real-life setting” torde man kunna förvänta sig en större minskning av OFF-tid efter behandling med Inbrija än i studien.

I NMA kunde behandlingarna endast jämföras avseende andel patienter som förbättrades i sin PGI-C, inte storleken på förändringen, vilket hade gett ytterligare information. Andelen patienter som uppnådde ON-tillstånd inom 60 minuter kunde inte inkluderas i NMA eftersom det rapporterades på olika sätt i apomorfinstudierna, vilket är en svaghet.

Inga statistiskt signifikanta skillnader mellan Inbrija och apomorfin subkutant förelåg vad gäller frekvensen behandlingsavbrott oavsett orsak respektive incidenter (adverse events). För frekvensen incidenter som ledde till behandlingsavbrott fanns en statistiskt signifikant fördel för Inbrija.

Företaget påpekar själva ett antal svagheter och begränsningar med sin NMA. Resultaten har vida kredibilitetsintervall eftersom antalet studier som ingår är litet och med ett begränsat antal patienter. Företaget nämner ett antal begränsningar som ökar heterogeniteten i nätverken, exempelvis att bara RCTs ingick, att inga studier med längre tid än 12 månader kunde inkluderas, att skillnader i studiedesign inte togs hänsyn till (till exempel 4 jämfört med 12 veckors uppföljning) samt att resultaten för olika doser av Inbrija i studierna poolades. Vidare togs inte hänsyn till svårighetsgrad och karaktär av incidenter. TLV bedömer att heterogeniteten hanterades på lämpligt sätt med random effects-modellering, vilket dock kan leda till bredare kredibilitetsintervall.

TLV bedömer att förfarandet vad gäller NMA är acceptabelt, trots att resultatet är förknippat med osäkerheter på grund av begränsat antal studier och antalet patienter i studierna, samt heterogenitet i nätverken.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att den indirekta effektjämförelsen i form av en nätverksmetaanalys inte visar någon statistiskt säkerställd skillnad i effekt mellan Inbrija (inhalerat levodopa) och apomorfin subkutant mätt som förändring i UPDRS motor score, självrapporterad förbättring i patientens tillstånd (mätt med PGI-C) eller förändring i total daglig OFF-tid.

TLV bedömer utifrån det befintliga underlaget, att effekten av Inbrija och apomorfin subkutant för intermittent behandling av kortvariga motoriska fluktuationer (OFF-episoder) hos vuxna patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med en kombination av levodopa och dopadekarboxylashämmare är jämförbar.

Graden av osäkerhet i skattningen av relativ effekt bedöms som hög, eftersom det rör sig om en indirekt jämförelse.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsjämförelse mellan Inbrija och jämförelsealternativet D-mine Pen med tillhörande Dacepton injektionsvätska, lösning i cylinderampull (apomorfin). I följande stycken benämnt D-mine Pen med Dacepton.

Företaget antar jämförbar effekt mellan dessa behandlingsalternativ för den aktuella patientpopulationen. Företagets kostnadsjämförelse har en tidshorisont på 196 dagar och företaget inkluderar kostnaden för respektive läkemedel samt en engångskostnad för administrering för jämförelsealternativet D-mine Pen med Dacepton, eftersom patienten därefter kan administrera läkemedlet själv.

Inbrija är ett läkemedel som ska användas som räddningsmedicinering då patienter har en OFF-period. Företaget antar i sin kostnadsjämförelse att patienter har i genomsnitt en OFF-period per dag som kräver räddningsmedicinering. Företaget baserar antagandet om antal OFF-perioder på utlåtande från SWEMODIS och anger att vid behov av fler än två till tre administreringstillfällen av räddningsmedicinering per dag övergår patienten till avancerad behandling med Duodopa, Lecigon, eller apomorfin infusion.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att Inbrija bedöms ha jämförbar effekt med D-mine Pen med Dacepton, bedömer TLV det rimligt att utgå från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

7.2 Kostnader

7.2.1 Dosering

Inbrija
Den rekommenderade dosen enligt Inbrijas produktresumé är två kapslar per OFF-period, upp till fem gånger per dag. Varje kapsel innehåller 42 mg levodopa som motsvarar en avgiven dos på 33 mg. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga tio kapslar. En OFF-period är en episod där symtomen av Parkinsonsjukdom återkommer och kan innebära exempelvis skakning, stelhet och ångest. Inbrija administreras av patienten själv genom att inhalera när symtom börjar komma.

D-mine Pen med Dacepton
Enligt produktresumén varierar den dagliga dygnsdosen för Dacepton. Det normala intervallet varierar mellan 3–30 mg fördelat på 1–10 injektioner där varje injektion inte bör överstiga 10 mg. Den maximala dygnsdosen uppgår till 100 mg. En öppnad Dacepton cylinderampull kan användas under 15 dagar innan en ny cylinderampull behövs och överblivet läkemedel kasseras. Företaget har hämtat ut registerdata från Socialstyrelsen för att estimera den vanligaste dosen som ges. Den vanligaste ordinationen var 4 mg, baserat på 235 expedieringar under perioden 2000 till 2023 av subkutant apomorfin (Apo-go PEN). Företaget antar därför i sin kostnadsjämförelse att en patient erhåller en dos om 4 mg apomorfin per doseringstillfälle (OFF-period). D-mine Pen med Dacepton administreras av patienten själv eller av anhörig/ person i dennes närhet som en subkutan injektionspenna.

7.2.2 Kostnader för läkemedlet

I tabell 6 redovisas kostnaden för Inbrija och jämförelsealternativet D-mine Pen med Dacepton. Inbrija tillhandahålls i en förpackning om 92 kapslar och en förpackning med Dacepton består av fem cylinderampuller. D-mine Pen kommer i förpackning om en penna och har en garantitid på två år enligt bruksanvisningen.

Tabell 6: Kostnader för läkemedel och förbrukningsvara

Produktnamn	Styrka	Förpackningsstorlek	Kostnad SEK (AUP)	Kostnad SEK (AUP) per enhet
Inbrija	33 mg inhalationspulver	92 kapslar	4 245,52 kr	46,15 kr
Dacepton cylindermapull	10 mg/ml injektionsvätska	5 cylinderampuller	1 466,85 kr	293,37 kr
D-mine Pen		1st	3 554,35 kr	3 554,35 kr

Behandlingslängd
Företagets kostnadsjämförelse utgår från en genomsnittlig behandlingslängd om 196 dagar för Inbrija och för jämförelsealternativet. Företaget motiverar deras val av behandlingslängd baserat på en riktad litteraturöversikt med studier av subkutan apomorfin med en definierad titreringsfas. Sex studier inkluderades, Dewey 2001[24], Hattori 2014[25], Isaacson 2017[26], Trosch 2008[27], Ondo 2012[28] och Lewitt 2009[29]. Företaget har utifrån dessa studier beräknat en månatlig risk för behandlingsavbrott baserat på andelen patienter som avbröt behandling inom uppföljningstiden. De månatliga riskerna från de sex studierna vägdes samman till en genomsnittlig risk och efter det kunde en medianbehandlingstid beräknas. Det övre 95% konfidensintervallet visade att 50 procent av patienterna stod på behandling vid 58 dagar och det nedre 95% konfidensintervallet visade att 50 procent stod på behandling efter 1 493 dagar. Den genomsnittliga behandlingstiden baserat på den riktade litteraturöversikten är 196 dagar. Se bilaga B3. När även studier utan en definierad titreringsfas inkluderades i analysen var antalet studier åtta och den beräknade behandlingslängden 234 dagar.

Företaget anger även att enligt kliniska experter är avhoppsfrekvensen vid apomorfinbehandling subkutant hög. Det beror bland annat på att apomorfinpennan kan vara svår att använda då dosen behöver ställas in av specialistläkare, illamående är en vanlig biverkning och behandlingen kräver upprepade nålstick. Enligt företaget leder detta till att patienter avstår eller avbryter behandling. Företaget uppger att trots att apomorfinpennan funnits i 20 år finns det begränsat med publicerade långtidsdata. Företaget antar utifrån den riktade litteraturöversikten en behandlingslängd på 196 dagar i sin kostnadsjämförelse.

7.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar en engångskostnad för ett heldagsbesök hos läkare på neurologavdelning för administrering av jämförelsealternativet D-mine Pen med Dacepton i kostnadsjämförelsen. Enligt produktresumén ska D-mine Pen med Dacepton administreras av patienten efter ett heldagsbesök där patienten lär sig att administrera läkemedlet själv. Företaget använder Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025 där kostnaden för administrering av läkemedlet uppgår till 7 201 kr.

[24] Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. Arch Neurol. 2001 Sep;58(9):1385-92.
[25] Hattori N, Nomoto M; 6500-004 Study Group. Sustained efficacy of apomorphine in Japanese patients with advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Aug;20(8):819-23.
[26] Isaacson S, Lew M, Ondo W, Hubble J, Clinch T, Pagan F. Apomorphine Subcutaneous Injection for the Management of Morning Akinesia in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2017 Jan-Feb;4(1):78-83.
[27] Trosch RM, Silver D, Bottini PB. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's disease: a 6-month open-label study. CNS Drugs. 2008;22(6):519-27.
[28] Ondo WG, Hunter C, Ferrara JM, Mostile G. Apomorphine injections: predictors of initial common adverse events and long term tolerability. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jun;18(5):619-22.
[29] LeWitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating "off" episodes in advanced Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. 2009 Mar-Apr;32(2):89-93.

Inbrija administreras av patienten själv eller av anhörig/person i dennes närhet och har inga administreringskostnader.

7.2.4 Övriga direkta kostnader

En andel patienter som behandlas med Dacepton får biverkningar som illamående och kräkningar och behandlas med domperidon. Företaget exkluderar kostnaden för domperidon i sin analys, då denna kostnad enligt företaget bedöms vara marginell samt svår att uppskatta på grund av osäkerhet i hur många patienter som behandlas och hur länge.

TLV:s diskussion

Dosering

Dosering med apomorfin för D-mine Pen med Dacepton är individbaserad och varierar mellan patienter. Enligt SWEMODIS är ett normalt dosintervall av apomorfin 2–4 mg[30]. I en tidigare utredning (dnr. 109/2018) utgick TLV från detta dosintervall. TLV:s kliniska expert uppger att en genomsnittlig apomorfindos är 3–4 mg. TLV anser att det är osäkert hur stor apomorfindos patienter använder och konstaterar att en justering av företagets antagande om 4 mg apomorfin per OFF period har en stor påverkan på resultatet. Registerdata från Socialstyrelsen visar att doseringen av apomorfin varierar mellan patienter och TLV exkluderar räddningsordinationer för patienter med pumpstopp eller pumphaveri (för patienter som står på kontinuerlig behandling med apomorfinpump), dubbletter samt startdoser som speglar titreringsfasen. Antalet ordinationer uppgår till 125 med en genomsnittlig dos om 3,7 mg apomorfin. TLV konstaterar även att majoriteten av ordinationer är mellan en och fyra mg apomorfin, se tabell 7. En genomsnittlig dos om 3,7 mg återspeglar dosering av apomorfin på gruppnivå.

TLV utgår i sin kostnadsjämförelse från en genomsnittlig dos om 3,7 mg apomorfin per OFF-period mot bakgrund av att detta är den genomsnittliga dosen enligt registerdata från Socialstyrelsen, dosen ligger inom dosintervallet som anges i SWEMODIS rekommendation och överensstämmer med produktresumén samt befinner sig inom det dosintervall som uppgetts av TLV:s kliniska expert. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur den dagliga dosen apomorfin påverkar resultatet.

Tabell 7. Registerdata över apomorfindoser år 2000-2023 Socialstyrelsen.

Storlek på dos (mg)	Antal ordinationer (n=125st)	Andel i procent
1	15	12,0
2	27	21,6
3	18	14,4
4	37	29,6
5	7	5,6
6	10	8,0
7	4	3,2
9	1	0,8
10	6	4,8

Antal OFF-perioder

Antalet OFF-perioder per dag som kräver räddningsmedicinering varierar mellan patienter. I den pivotala studien[31] var den genomsnittliga doseringen med Inbrija två gånger per dag och i förlängningsstudien var antalet genomsnittliga doser 1,9. I TLV:s tidigare utredning (dnr. 109/2018) antogs tre OFF- perioder per dag. Detta baserades på en översiktsartikel från 2005

[30] Treatment with apomorphine in patients with Parkinson's disease. A Scandinavian Movement Disorder Society, ScandMODIS consensus document April 2024 (https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2024/06/Apomorphine-Consensus-ScandMODIS-2024.pdf)

[31] LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019 Feb;18(2):145-154. Erratum in: Lancet Neurol. 2019 Mar;18(3):e2.

som granskade studier publicerade åren 1970 – 2005 avseende injektionsbehandling med apomorfin. TLV bedömer att dagens standardbehandling är mer utvecklad med bättre möjligheter till kontroll av sin sjukdom. TLV:s kliniska expert uppskattar att högst 1 OFF-period per dag kräver räddningsbehandling och används av patienterna som ett sista alternativ. Mot denna bakgrund anser TLV att det är rimligt att i kostnadsjämförelsen utgå från 1 OFF-period per dag. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur fler OFF-perioder påverkar resultat.

Behandlingslängd
TLV bedömer i likhet med företaget att den analys som baseras på sex studier av apomorfin subkutant med en definierat titreringsfas är den som bäst speglar klinisk praxis. TLV konstaterar att behandlingslängden i analysen är förknippad med hög osäkerhet och att det finns en stor variation mellan patienter. Antagande om behandlingslängd har en stor påverkan på resultatet. Företagets riktade litteraturöversikt visar en stor variation i avbrottsfrekvens och TLV konstaterar att studierna som inkluderades i den riktade litteraturöversikten har en uppföljningstid mellan 0,66 månader och 19 månader. Företaget konstaterar själva att det råder en avsevärd osäkerhet vad gäller den månatliga risken för behandlingsavbrott som erhålls från studierna. En orsak är den stora spridningen i patientantal mellan studierna. En ytterligare begränsning är att en konstant månatlig avbrottsfrekvens antogs. TLV bedömer i linje med företaget att det är mindre sannolikt att så är fallet i klinisk praxis, och att behandlingsavbrott kan förväntas ske oftare under de första veckorna av behandling. TLV noterar att studier med kort uppföljningstid och en hög månatlig risk för behandlingsavbrott, kan leda till en överskattning av behandlingsavbrottsfrekvensen per månad och därmed underskatta den faktiska behandlingstiden. TLV anser dock att det inte är relevant att selektera bort studier med en kortare uppföljningstid ur den riktade litteraturöversikten men konstaterar att behandlingslängden är osäker och har en stor påverkan på resultatet.

Två översiktsartiklar från 2004 redovisar behandlingslängd i långtidsstudier av subkutant apomorfin, baserade på åtta respektive elva studier med totalt cirka 190 patienter i vardera översiktsartikeln (tre av studierna ingick i båda översiktsartiklarna)[32,33]. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 13,4 respektive 14,1 månader. I en studie från 2009 deltog 546 patienter, varav 54 procent använde subkutant apomorfin i minst 12 månader[34]. Det är dock oklart om en titreringsfas ingick i dessa studier. TLV:s kliniska expert uppger att vid sällsynta besvär kan patienter behandlas med räddningsbehandling i flera år. Det finns patienter som kan vara ordinerad behandling men som sällan använder det. Vidare uppger TLV:s kliniska expert att patienter med fluktuationer och långa OFF-perioder övergår till avancerad behandling.

Företagets indirekta jämförelse i form av en NMA (se avsnitt 6.2) visade att inga statistiskt signifikanta skillnader mellan Inbrija och apomorfin subkutant förelåg vad gäller frekvensen behandlingsavbrott oavsett orsak. TLV bedömer mot denna bakgrund att det är rimligt att utgå ifrån att behandlingslängden för Inbrija och subkutant apomorfin är liknande.

Mot bakgrund av företagets riktade litteraturöversikt där TLV vill undvika att selektera bort redan osäkra data över behandlingslängd samt TLV:s kliniska experts uttalande att patienter med betydande tid i OFF övergår till avancerad behandling vilket indikerar en kortare behandlingslängd än 365 dagar bedömer TLV att det är rimligt att utgå från en genomsnittlig behandlingslängd på 196 dagar.

Enligt produktresumén för Dacepton cylinderampull ska den första administreringen av läkemedlet utföras under vägledning av hälso- och sjukvårdspersonal. TLV anser därför att det är

[32] Factor SA. Literature review: intermittent subcutaneous apomorphine therapy in Parkinson's disease. Neurology. 2004 Mar 23;62(6 Suppl 4):S12-7.
[33] Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine : an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. Drugs Aging. 2004;21(11):687-709.
[34] LeWitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating "off" episodes in advanced Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. 2009 Mar-Apr;32(2):89-93.

rimligt att tillämpa kostnader för ett administreringstillfälle vid den första administreringen av läkemedlet. TLV har verifierat kostnaden med klinisk expert och utgår från Södra sjukvårdsregionens prislista 2025 där administrering av läkemedlet uppgår till 7 201 kr.

TLV:s bedömning: TLV bedömer med stöd av behandlingsriktlinjerna att mängden apomorfin per OFF-period varierar mellan patienter och är förknippad med osäkerhet. TLV utgår från en genomsnittlig dos om 3,7 mg apomorfin per OFF-period, i enlighet med registerdata över expedieringar av apomorfin från Socialstyrelsen, dosintervallet som anges i SWEMODIS rekommendation, produktresumén och inom det dosintervall som uppgetts av TLV:s kliniska expert. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur den dagliga dosen apomorfin påverkar resultatet.

Mot bakgrund av att standardbehandlingen idag är välutvecklad inom svensk klinisk praxis och att räddningsmedicinering enligt TLV:s kliniska expert används sällan, justerar patienter med fluktuationer och en betydande tid i OFF sin standardbehandling eller övergår till avancerad behandling. TLV bedömer därmed att det är rimligt att utgå från att en OFF period per dag kräver räddningsmedicinering.

Företaget antar att patienter behandlas med Inbrija i genomsnitt 196 dagar. TLV bedömer att detta antagande är förknippat med osäkerhet eftersom det baseras på data med stor variation vad gäller avbrottsfrekvens och uppföljningstid för räddningsmedicinering. Antagandet har en stor påverkan på resultatet. Mot bakgrund av den tillgängliga litteraturen i form av företagets riktade litteraturöversikt över behandling med subkutan apomorfin och TLV:s kliniska experts uttalande att patienter övergår till avancerad behandling bedömer TLV att det är rimligt att utgå från en genomsnittlig behandlingslängd med Inbrija på 196 dagar. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur antagandet om behandlingslängd påverkar resultatet.

TLV bedömer, i enlighet med produktresumén, att det är rimligt att för beräkning av behandlingskostnader inkludera ett administreringstillfälle för patienter som behandlas med D-mine Pen och Dacepton. TLV utgår från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Resultatet från företagets kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Inbrija är lägre än behandlingskostnaden för D-mine Pen med Dacepton. Företagets analys presenteras i avsnitt 8.1.

Resultaten från TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Inbrija är samma som behandlingskostnaden för D-mine Pen med Dacepton. TLV:s analyser presenteras i avsnitt 8.2.

8.1 Företagets kostnadsjämförelse

8.1.1 Antaganden i företagets kostnadsjämförelse

- Företaget utgår från en behandlingslängd på 196 dagar.
- Företaget antar att patienter har en OFF- period per dag som kräver räddningsmedicinering.
- Företaget antar att D-mine Pen med Dacepton kräver 4 mg apomorfin per OFF-period som kräver behandling.
- Företaget antar att ingen patient behöver hjälp med administrering av Inbrija.

- Företaget hämtar kostnaden för administrering av D-mine Pen med Dacepton från Södra sjukvårdsregionens prislista 2025 där kostnaden för administrering och utbildning av läkemedlet uppgår till 7 201 kr.

8.1.2 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

Tabell 8 redovisar företagets kostnadsjämförelse. Behandlingskostnaden för 196 dagars användning av Inbrija uppgår till cirka 18 tusen kronor. För D-mine Pen med Dacepton uppgår behandlingskostnaden för 196 dagar till cirka 19 tusen kronor. Detta medför att behandlingskostnaden för Inbrija i företagets kostnadsjämförelse är cirka 900 kronor lägre än för D-mine Pen med Dacepton.

Tabell 8: Resultat i företagets kostnadsjämförelse, SEK

	Inbrija	D-mine Pen med Dacepton	Inkrementell skillnad
Läkemedelskostnad 196 dagar (AUP)	18 090 kr	8 214 kr	9 875 kr
Administreringskostnad injektionspenna	-	3 554 kr	-3 554 kr
Administreringskostnad utbildning	-	7 201 kr	-7201 kr
Totala kostnader 196 dagar	18 090 kr	18 970 kr	-880 kr

8.2 TLV:s kostnadsjämförelse

TLV redovisar en kostnadsjämförelse som baseras på läkemedlens AUP och känslighetsanalyser som varierar antaganden om apomorfindos och behandlingslängd.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s kostnadsjämförelse

- TLV utgår från en genomsnittlig behandlingslängd om 196 dagar.
- TLV antar att patienter har en OFF-period per dag som kräver räddningsmedicinering.
- TLV antar att D-mine Pen med Dacepton kräver i genomsnitt 3,7 mg apomorfin per OFF-period som kräver behandling i enlighet med registerdata från Socialstyrelsen.
- TLV antar att patienter som behandlas med D-mine Pen och Dacepton får hjälp av hälso-och sjukvårdspersonal vid den första administreringen av läkemedlet.
- TLV utgår från Södra sjukvårdsregionens prislista 2025 där kostnaden för administrering och utbildning av D-mine Pen med Dacepton uppgår till 7 201 kr.

8.2.2 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

Tabell 9 redovisar TLV:s kostnadsjämförelse baserat på AUP. Behandlingskostnaden för 196 dagars användning av Inbrija uppgår till cirka 18 tusen kronor. För D-mine Pen med Dacepton uppgår behandlingskostnaden för 196 dagar till cirka 18 tusen kronor. Detta medför att behandlingskostnaden för Inbrija i TLV:s kostnadsjämförelse är samma som behandlingskostnaderna för D-mine Pen med Dacepton.

Tabell 9: Resultat I TLV:s kostnadsjämförelse, SEK

	Inbrija	D-mine Pen med Dacepton	Inkrementell skillnad
Läkemedelskostnad 196 dagar (AUP)	18 090 kr	7 334 kr	10 755 kr
Administreringskostnad injektionspenna	-	3 554 kr	-3 554 kr
Administreringskostnad utbildning	-	7 201 kr	-7201 kr
Totala kostnader 196 dagar	18 090 kr	18 090 kr	0 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 10 redovisar TLV:s flervägskänslighetsanalys med skillnaden i behandlingskostnad mellan Inbrija och D-mine Pen med Dacepton baserat på AUP beroende på vilken daglig apomorfindos som ges samt hur länge patienter behandlas. Flervägskänslighetsanalysen visar att Inbrija har lägre behandlingskostnader än D-mine Pen och Dacepton för samtliga doser av apomorfin upp till en behandlingslängd på 90 dagar. Vid 196 dagars användning är behandlingskostnaderna för Inbrija lägre än D-mine Pen med Dacepton vid en apomorfin dos om 4 och 3,7 mg medan Inbrija medför högre behandlingskostnader för doser om 2 till 3 mg apomorfin. Brytpunkten när Inbrija har högre behandlingskostnader än D-mine Pen med Dacepton för samtliga doseringar är vid en behandlingslängd på 216 dagar.

TLV konstaterar att engångs- och administrationskostnaderna för D-mine Pen fördelas över flera dagar vid längre behandlingstid. Vid en dos om 3,7 mg apomorfin kan en cylinderampull användas i åtta dagar innan den kasseras, medan en dos om 4 mg innebär att Dacepton cylinderampull kasseras vid sju dagar.

Tabell 10: TLV:s resultat baserat på kostnadsskillnaden (AUP)

		Behandlingslängd						
	1 OFF/ dag	**30 dagar**	**90 dagar**	**180 dagar**	**196 dagar**	**270 dagar**	**365 dagar**	**540 dagar**
Apomorfindos	**2 mg**	-8 573 kr	-4 209 kr	2 337 kr	3 520 kr	8 883 kr	15 891 kr	28 522 kr
	2,5 mg	-8 867 kr	-4 796 kr	1 457 kr	2 640 kr	7 416 kr	14 131 kr	25 882 kr
	3 mg	-8 867 kr	-5 089 kr	577 kr	1 467 kr	6 243 kr	12 077 kr	23 241 kr
	3,7 mg	-9 160 kr	-5 676 kr	-890 kr	0 kr	4 189 kr	9 437 kr	19 134 kr
	4 mg	-9 160 kr	-6 263 kr	-1 770 kr	-880 kr	2 723 kr	7 677 kr	16 494 kr

Tabell 11 visar resultatet av TLV:s känslighetsanalys med en dosering av jämförelsealternativet om 3,7 mg, där skillnaden i behandlingskostnad mellan Inbrija och D-mine Pen med Dacepton redovisas vid olika patientfördelningar och behandlingstider. Vid en fördelning där 92 procent av patienterna behandlas i 180 dagar och åtta procent behandlas i 365 dagar har Inbrija lägre behandlingskostnader än D-mine Pen med Dacepton. Vid en fördelning där 75 procent av patienterna behandlas i 196 dagar och 25 procent av patienterna behandlas i 365 dagar har Inbrija högre behandlingskostnader än D-mine Pen med Dacepton.

Tabell 12 redovisar TLV:s känslighetsanalys över antalet OFF perioder per dag som kräver räddningsmedicinering. Vid två OFF perioder per dag har Inbrija cirka 11 tusen kronor högre behandlingskostnader än D-mine Pen med Dacepton.

Tabell 11: Resultat av TLV:s känslighetsanalyser vid olika fördelningar av patienter

Andel patienter	Behandlingslängd	Genomsnittlig kostnadsskillnad mellan Inbrija och Dacepton	Total kostnadsskillnad mellan Inbrija och Dacepton
75%	196 dagar	0 kr	
25%	365 dagar	2 359 kr	
			2 359 kr
75%	180 dagar	-668 kr	
25%	365 dagar	2 359 kr	
			1 692 kr
92%	180 dagar	-819 kr	
8%	365 dagar	755 kr	
			-64 kr
25%	90 dagar	-1 406 kr	
50%	180 dagar	-241 kr	

25%	365 dagar	2 572 kr	
			495 kr

Tabell 12: TLV:s känslighetsanalyser:

Känslighetsanalyser		Inbrija	D-mine Pen med Dacepton	Skillnad i kostnad
TLVs kostnadsjämförelse:		18 090 kr	18 090 kr	0 kr
Antal OFF /dag	2 OFF / dag	36 179 kr	25 130 kr	11 049 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspegling av förväntad användning i klinisk praxis	*Hög*	TLV bedömer att kostnadsjämförelsen har hög osäkerhet till följd av stora osäkerheter kring behandlingslängd.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Behandlingslängd	*Hög*	Behandlingslängden för räddningsmedicinering har en stor påverkan på resultatet och antagande om enstaka förändringar i antalet behandlingsdagar har en stor påverkan och osäkerheten bedöms därmed vara hög. TLV anser att det, utifrån befintliga data och litteratur, är en stor variation över behandlingslängd och anser att det finns en risk att behandlingslängden är längre än 196 dagar och därmed finns en risk att läkemedelskostnaderna underskattas.
ii) Dos	*Låg*	Mängden apomorfin per injektionstillfälle i jämförelsearmen har en stor påverkan på resultatet. Vid en dos under 4 mg kan öppnad cylinderampull användas under fler dagar innan den kasseras. Den dagliga dosen apomorfin varierar mellan patienter och påverkar resultatet. Registerdata (2000-2023) från Socialstyrelsen visar en genomsnittlig dos och TLV bedömer därmed att osäkerheten är låg.
iii) Antal OFF per dag som kräver behandling	*Låg*	Antal OFF- perioder per dag som kräver räddningsmedicinering varierar mellan patienter. Dagens standardbehandling är välutvecklad, och patienter justerar i första hand sin dosering eller övergår till avancerad behandling. TLV anser därmed att företagets antagande om en OFF period per dag är rimligt och att osäkerheten är låg.
3. Precision i kostnadsjämförelsen: samlad bedömning av 1. och 2.	*Medelhög*	Medelhög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s kostnadsjämförelse på grund av osäkerhet i parameter behandlingslängd.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Inbrija och jämförelsealternativet D-mine Pen med Dacepton, baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.

I TLV:s kostnadsjämförelse är behandlingskostnaden för Inbrija samma som den för D-mine Pen med Dacepton. Skillnad i läkemedelskostnad per patient uppgår till 0 kronor över en behandlingslängd om 196 dagar. Resultaten är beräknade utifrån fastställt AUP för både Inbrija och D-mine Pen med Dacepton.

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.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2

Tabell B1. Baslinjekaraktäristika för patienter i studien CVT-301-004

	CVT-301 84 mg (n=114)	CVT-301 60 mg (n=113)	Placebo (n=112)
Age, years	63·5 (7·97)	63·9 (9·24)	62·6 (8·83)
Sex			
Men	83 (73%)	80 (71%)	86 (77%)
Women	31 (27%)	33 (29%)	26 (23%)
Race			
White	107 (94%)	107 (95%)	107 (96%)
Black	4 (4%)	3 (3%)	0 (0%)
Asian	2 (2%)	0 (0%)	4 (4%)
Other	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)
Body-mass index, kg/m^2	27·43 (4·66)	27·19 (4·81)	27·63 (5·33)
MMSE total score	29·0 (1·3)	28·6 (1·5)	28·8 (1·5)
Time since diagnosis, months	95·7 (46·3)	104·3 (56·4)	97·4 (54·10)
Disease severity			
Modified Hoehn and Yahr stage <2·5	72 (63%)	74 (65%)	74 (66%)
Modified Hoehn and Yahr stage ≥2·5	42 (37%)	39 (35%)	38 (34%)
Smoking history			
Never smoked	65 (57%)	75 (66%)	72 (64%)
Former smoker	44 (39%)	38 (34%)	37 (33%)
Current smoker	5 (4%)	0 (0%)	3 (3%)
Spirometry at screening			
FEV_1 <60% or FEV_1 to FVC ratio <70%	7 (6%)	6 (5%)	6 (5%)
FEV_1 ≥60% and FEV_1 to FVC ratio ≥70%	107 (94%)	107 (95%)	106 (95%)
Levodopa treatment			
Duration of treatment, months	75·0 (44·6)	84·8 (54·6)	81·6 (53·6)
Levodopa dosage, mg/day	818·6 (401·0)	822·7 (364·1)	841·4 (396·5)
Levodopa doses, number per day	5·0 (1·6)	5·0 (1·7)	5·2 (1·9)
UPDRS part 3 score at screening			
Off state	33·0 (11·0)	35·0 (10·3)	35·4 (12·4)
On state*	14·9 (7·4)	15·8 (8·0)	16·1 (8·3)
Off periods†			
Number per day	3·58 (1·09)	3·54 (1·24)	3·28 (1·10)
Total off time per day, h	5·35 (2·26)	5·60 (1·90)	5·59 (2·25)
Dyskinesia‡			
Patients dyskinetic before baseline	53 (46%)	43 (38%)	46 (41%)
Patients non-dyskinetic before baseline	61 (54%)	70 (62%)	66 (59%)
Other Parkinson's disease drug use			
Dopaminergic agonists	69 (61%)	76 (67%)	61 (54%)
Monoamine oxidase-B inhibitors	45 (39%)	34 (30%)	43 (38%)
Catechol-O-methyltransferase inhibitors	17 (15%)	19 (17%)	15 (13%)
Amantadine	23 (20%)	25 (22%)	22 (20%)

Data are mean (SD) or n (%). MMSE=Mini mental state exam. FEV_1=forced expiratory volume in 1 s. FVC=forced vital capacity. UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Data were missing for one patient from the CVT-301 84 mg dataset. †Data from the Parkinson's disease home diary at screening. ‡Patients with dyskinesia were defined as those who recorded at least 1 h of dyskinesia (on state with non-troublesome dyskinesia, or on state with troublesome dyskinesia) on at least 2 days before baseline.

***Table 1:* Patient baseline demographic and disease characteristics**

Tabell B2. Översikt över studier i NMA för respektive effektmått

Endpoint	Trials included in NMA	Interventions used
Change in off-time	(PLC | APO subcut) NCT02006121[17] (PLC | INB) NCT01777555[18] (PLC | INB) NCT02240030[19] (PLC | APO subcut) Dewey et al. 2001[20]	Inbrija Apomorphine subcutaneous Placebo
Change in MDS-UPDRS Part III	(PLC | APO subcut) NCT02006121[17] (PLC | INB) NCT01777555[18] (PLC | INB) NCT02240030[19] (PLC | APO subcut) Dewey et al. 2001[20] (PLC | APO sublingual) NCT02469090[21] (PLC | APO subcut) Nomoto et al. 2015[22] (PLC | APO subcut) Pfeiffer et al. 2007[23]	Apomorphine sublingual Apomorphine subcutaneous Inbrija Placebo
Change in PGI-C	(PLC | INB) NCT02240030[19] (PLC | APO sublingual) NCT02469090[21] (PLC | APO subcut) NCT02006121[17]	Apomorphine sublingual Apomorphine subcutaneous Inbrija Placebo
All-causes treatment discontinuation	(PLC | APO subcut) Dewey et al. 2001[20] (PLC | APO subcut) NCT02006121[17] (PLC | INB) NCT02240030[19] (PLC | INB) NCT01777555[18] (PLC | APO sublingual) NCT02469090[21]	Apomorphine sublingual Apomorphine subcutaneous Inbrija Placebo
AEs	(PLC | APO subcut) NCT02006121[17] (PLC | INB) NCT01777555[18] (PLC | INB) NCT02240030[19] (PLC | INB) NCT01617135[24] (PLC | APO subcut) Dewey et al. 2001[20] (PLC | APO sublingual) NCT02469090[21] (PLC | APO subcut) Nomoto et al. 2015[22] (PLC | APO subcut) Pfeiffer et al. 2007[23]	Apomorphine sublingual Apomorphine subcutaneous Inbrija Placebo
AE leading to treatment discontinuation	(PLC | APO subcut) NCT02006121[17] (PLC | INB) NCT01777555[18] (PLC | INB) NCT02240030[19] (PLC | INB) NCT01617135[24] (PLC | APO subcut) Dewey et al. 2001[20] (PLC | APO sublingual) NCT02469090[21]	Apomorphine sublingual Apomorphine subcutaneous Inbrija Placebo

Abbreviations: AE – adverse events; APO subcut – apomorphine subcutaneous, APO sublingual – apomorphine sublingual, INB – Inbrija, MDS - The International Parkinson and Movement Disorder Society; NMA – network meta-analysis; PLC – placebo, UPDRS - unified Parkinson's disease rating scale

17. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2018;17(9):749-759.
18. LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease: Inhaled Levodopa (CVT-301) for Fluctuating PD. Mov Disord. 2016;31(9):1356-1365.
19. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019;18(2):145-154.
20. Dewey, Jr RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Subcutaneously Injected Apomorphine for Parkinsonian Off-State Events. Arch Neurol. 2001;58(9):1385.
21. Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Neurol. 2020;19(2):135-144.
22. Nomoto M, Kubo S ichiro, Nagai M, et al. A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Apomorphine for Parkinson Disease: A Repeat Dose and Pharmacokinetic Study. Clin Neuropharmacol. 2015;38(6):241-247.
23. Pfeiffer RF, Gutmann L, Hull KL, Bottini PB, Sherry JH. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13(2):93-100.
24. LeWitt PA, Pahwa R, Sedkov A, Corbin A, Batycky R, Murck H. Pulmonary Safety and Tolerability of Inhaled Levodopa (CVT-301) Administered to Patients with Parkinson's Disease. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2018;31(3):155-161.

Tabell B3: Resultat av NMA för parvisa jämförelser mellan behandlingar avseende biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsavbrott

Log$_{10}$ odds ratio of AEs leading to treatment discontinuation [95% CrI]	INB	APO subcut	APO sublingual	PLC
INB		-0.254 [-1.391, 1.013]	-0.952 [-2.696, 0.830]	0.061 [-0.776, 0.961]
APO subcut	**20.712 [1.855, 55.991]**		-0.698 [-2.505, 0.977]	0.315 [-0.586, 1.079]
APO sublingual	0.734 [-1.689, 3.201]	**-19.978 [-54.909, -0.959]**		1.013 [-0.521, 2.538]
PLC	0.120 [-1.105, 1.396]	**-20.593 [-55.614, -1.755]**	-0.615 [-2.651, 1.499]	

Log$_{10}$ odds ratio of AEs [95% CrI]

Pairwise treatment comparison for the random effects analyses of Log$_{10}$ odds ratio of AEs [95% CrI] above the diagonal and Log$_{10}$ odds ratio of AEs leading to treatment discontinuation below the diagonal.

The numbers on the right upper triangle are Log$_{10}$ ORs (95% CrI) of AEs, and Log$_{10}$ OR values smaller than 0 indicate lower risk. Those on the left bottom triangle represent the Log$_{10}$ ORs (95% CrI) of AEs leading to treatment discontinuation, and Log$_{10}$ OR values smaller than 0 indicate lower risk. Values represent the row-defining treatment compared with the column-defining treatment. All numbers are shown after rounding off to three decimal places. The bold font indicates significant results.

Abbreviations: APO subcut – apomorphine subcutaneous; APO sublingual - apomorphine sublingual; CrI – credible intervals; INB – Inbrija; PLC – placebo

Ett 95% KrI av en Log$_{10}$ OR som inte innefattar 0 indikerar en statistiskt signifikant skillnad. Fetstil indikerar en statistiskt signifikant skillnad. De röda cirklarna markerar de jämförelser som är relevanta för den aktuella utvärderingen, alltså de mellan Inbrija och apomorfin subkutant.

Bilaga 3 – Behandlingslängd

Riktad litteratursökning: Avbrottsfrekvens vid apomorfinbehandling av OFF-perioder hos patienter med Parkinsons sjukdom

Företaget har låtit genomföra en riktad litteraturöversikt för att erhålla underlag för behandlingsduration med subkutan apomorfin.

Metod

Den riktade litteratursökningen avsåg att besvara frågan vilken avbrottsfrekvensen är vid behandling med apomorfin (APO). En databassökning med fördefinierad sökstrategi genomfördes i EMBASE. Studier valdes ut av en oberoende granskare baserat på titel, abstract och fulltext. Som tillägg gjordes riktade grålitteratursökningar för att identifiera information som inte publicerats via traditionella kanaler. Utvalda studier extraherades av en granskare och kvalitetsbedömdes av en annan granskare. Vid oenighet mellan dessa två tog man hjälp av en tredje granskare.

Resultat

Databassökningen resulterade i 641 unika referenser, med 14 duplikat. 568 artiklar exkluderades under granskningen av abstract och fulltext, varefter 59 artiklar återstod för extraktion av data. Riktade grålitteratursökningar identifierade ytterligare två källor för extraktion. 32 kliniska prövningar och 29 real-world evidence (RWE)-studier identifierades. 48 studier rapporterade antingen uppföljningstid eller tid till behandlingsavbrott och därför kunde en avbrottsfrekvens erhållas från dessa studier.

Andelen patienter som avbröt behandling i respektive studie, tillsammans med den rapporterade uppföljningstiden, eller mediantid/genomsnittstid till behandlingsavbrott extraherades. För varje studie beräknades en avbrottsfrekvens baserat på tillgängliga extraherade data. När tid till behandlingsavbrott hade rapporterats antogs att 50 procent av patienterna avbröt behandling vid den rapporterade tidpunkten. Den genomsnittliga avbrottsfrekvensen för de ingående studierna beräknades. Därefter erhölls en exponentiell överlevnadskurva (med antagande om en konstant avbrottsfrekvens) från de genomsnittliga avbrottsfrekvenserna. På så sätt genererades en exponentiell kurva över den förväntade andelen patienter som stod kvar på behandling med APO över tid.

Studierna kategoriserades i sex former av APO: kontinuerlig subkutan apomorfininfusion (CSAI, n=31), apomorfin subkutant (APO SC, n=10), apomorfin sublingualt (APO SL, n=13), inhalerbart APO (n=1), nattlig kontinuerlig subkutan apomorfininfusion (NCSAI, n=2) och artiklar som rapporterade blandade APO-former (n=4). APO SC, APO SL och inhalerbart APO är vid behovsmedicineringar för behandling av OFF-perioder medan CSAI och NCSAI inte är vid behovsbehandlingar.

Resultaten när alla APO-former kombinerats visade att den genomsnittliga tiden för 50 procent av patienterna att avbryta behandling är 222 dagar (med antagande om en konstant avbrottsfrekvens). Det råder dock en hög grad av osäkerhet vad gäller denna tidpunkt, med 95% konfidensintervall (KI) enligt vilka 50 procent av patienterna kvarstår på behandling vid 50 dagar (övre 95% KI) och 50 procent kvarstår på behandling vid 2307 dagar (nedre 95% KI). När APO-former analyserades separat fann man att inhalerbart APO hade den snabbaste takten vad gäller behandlingsavbrott (50% av patienterna kvarstod på behandling efter 60 dagar), följt av APO SL (50% av patienterna kvarstod på behandling efter 147 dagar). CSAI och APO SC hade liknande avbrottsfrekvenser (50% av patienterna kvarstod på behandling med CSAI och APO SC efter 239 och 234 dagar, respektive) medan den långsammaste takten vad gäller

behandlingsavbrott observerades för NCSAI och blandade APO-former (50% av patienterna kvarstod på NCSAI och blandade APO-former efter 443 och 454 dagar, respektive).

Antalet studier av APO SC där en definierad titreringsfas ingick var sex, se nedanstående tabell B4 (för referenser, se stycke 7.2.2).

Tabell B4. Studier av apomorfin subkutant (APO SC) med definierad titreringsfas (n=6): avbrottsfrekvenser och orsaker till behandlingsavbrott.

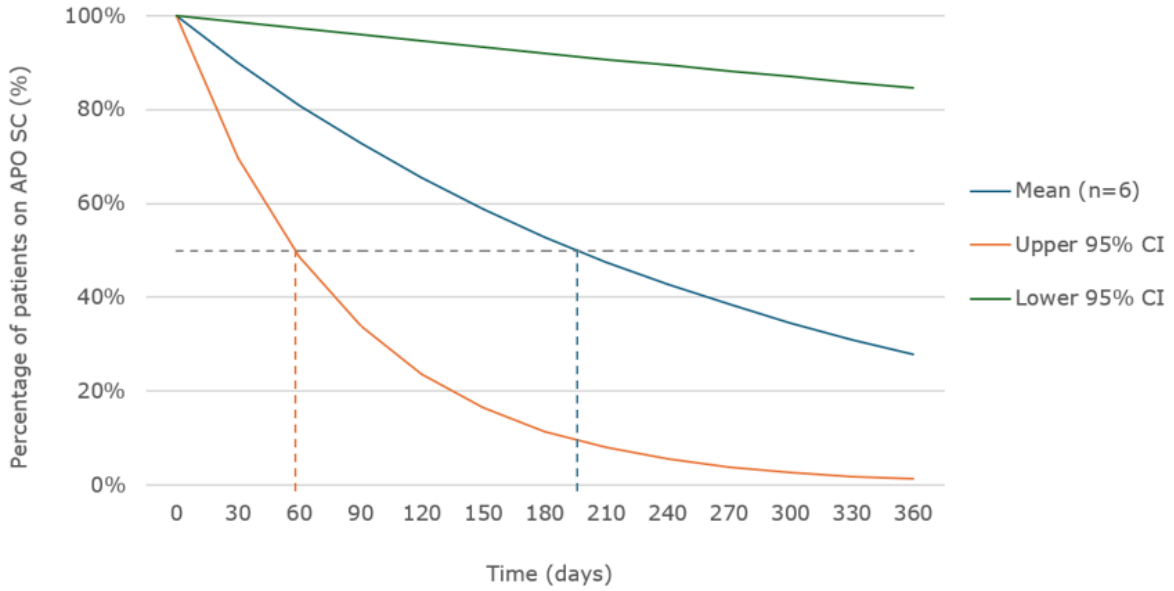
Reference	Number of patients	Discontinuation (%)	Follow-up (months)	Rate of discontinuation per month	Reason for discontinuation
Trosch 2008	51	35.29%	6	0.073	AEs n=13.
Dewey 2001	20	5%	1	0.051	n=1 due to AEs (nausea and Vomiting).
Isaacson 2017b	127	23.62%	0.66	0.408	Titration phase: n=20 due to AE; n=1 withdrew consent; n=1 lost to follow up; n=4 unable to define optimal dose. Treatment phase: n=3 due to AE; n=1 withdrew consent.
Ondo 2012	28	50%*	10.3*	0.067	Reasons that contributed to discontinuation include AE (N=4) such as hypotension (N= 3) and nausea (N=1) that were all present with first injection, lack of efficacy (N=3), reduced fluctuations secondary to other medical or surgical care (N=3), cost (N=3), inconvenience despite good results (N=3), or no specific reason (N=2). No subject report treatment-emergent AE not present with the initial injection.
Hattori and Nomoto 2014	31	3.23%	3	0.011	n=1 due to AEs (decreased blood pressure, postural dizziness and headache).
LeWitt 2009	546	50%*	19.01*	0.036	AEs (n=187), early termination not due to AEs or lost to follow-up (n=158), unsatisfactory response (n=48), lost to follow-up without declared study termination (n=31).

***When time to discontinuation is reported, the average discontinuation is set to 50% and the time to discontinuation in months is used as the follow-up time.**

Abbreviations: AEs – adverse events; APO SC – apomorphine subcutaneous; CCT – central control test; EEG – electroencephalogram; NA – not applicable; NR – not reported.

För de sex studierna av APO SC med titreringsfas var den genomsnittliga tiden för 50 procent av patienterna att avbryta behandling med APO SC 196 dagar (med antagande om en konstant avbrottsfrekvens (figur B1 nedan). Enligt det övre 95% KI kvarstod 50 procent av patienterna på behandling vid 58 dagar och enligt det lägre 95% KI kvarstod 50 procent av patienterna på behandling vid 1493 dagar.

Figur B1. Förväntad andel patienter som kvarstår på behandling med apomorfin subkutant (APO SC) över tid (endast studier med titreringsfas inkluderade, n=6)



Abbreviations: APO SC – apomorphine subcutaneous; CI – confidence interval