

UCB Pharma AS
Grini Næringspark 8 B
1361 Østerås

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
		2016-05-02	15/16337-6	LØ/LR/BOS

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 30-11-2015 om forhåndsgodkjent refusjon av brivaracetam (Briviact) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er brivaracetam (Briviact) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>							
Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter i alderen 16 år eller eldre som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
N88	Epilepsi			G40	Epilepsi		
<u>Vilkår:</u> ingen							

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22, og omfatter følgende varenummer:

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Besøksadr.: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo
Varelev.: Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Styrke	Pakning	Varenummer	AIP	AUP
10 mg	14 stk. tab	029141	kr 294,00	kr 417,20
25 mg	56 stk. tab	526245	kr 1 176,00	kr 1 568,80
50 mg	56 stk. tab	527140	kr 1 176,00	kr 1 568,80
75 mg	56 stk. tab	484941	kr 1 176,00	kr 1 568,80
100 mg	56 stk. tab	113754	kr 1 176,00	kr 1 568,80
10 mg/ml	300 ml (flaske)	434999	kr 1 287,77	kr 1 709,10

Legemiddelfirma har søkt refusjon via en kostnadsminimeringsanalyse. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for brivaracetam (Briviact) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet (lakosamid). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-06-2016. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

For å vise at kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt, har søkeren levert en kostnadsminimeringsanalyse der brivaracetam er sammenlignet med lakosamid. Legemiddelverket er enig i valg av komparator. En kostnadsminimerings analyse forutsetter at effekt og sikkerhetsprofil er sammenliknbar. For å dokumentere dette har søkeren levert en indirekte sammenligning (indirect treatment comparison, ITC) mot lakosamid. Dette fordi det ikke finnes direkte sammenlikninger mellom brivaracetam og lakosamid.

Legemiddelverket henviser til vedlegg 1, der en mer utfyllende redegjørelse av ITC presenteres.

Det er videre antatt at forbruket av brivaracetam er 50 mg to ganger daglig, mens døgnforbruket av lakosamid er antatt å være 350 mg, også fordelt på to doser. Dosen av lakosamid er sammenliknbar med det som tidligere har vært benyttet i refusjonsvurderinger. For å sammenligne prisene har produsenten regnet ut pris per mg for lakosamid 150 mg og regnet om den til pris per 350 mg. Det ville også vært mulig å sammenligne med et forbruk

hvor pasienten bruker samme mengde lakosamid fordelt som en tablett på 150 mg og en på 200 mg, men forskjellen på disse scenariene er meget små.

Dersom brivaracetam tas i bruk vil det trolig i hovedsak fortrenge lakosamid, og siden legemidlene er i samme priskorridor vil det ikke gi noen effekt på det totale legemiddelbudsjettet. På grunn av epilepsiens etiologi, vil pasienter som ikke har effekt av lakosamid trolig få annen behandling. De fleste allerede forhåndsgodkjente preparater er i denne priskategorien og derfor vil innføring av brivaracetam ikke medføre økte utgifter for Folketrygden om brivaracetam tas i bruk.

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 07-12-2015 søknaden har vært 3 dager i klokkestopp og er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 144 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider: www.legemiddelverket.no Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Audun Hågå (e.f.)
direktør

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet, Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsesrefusjon
Harald.Lislevand@helsedir.no
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, helene.winde@helfo.no

APPENDIKS 1

Indirekte sammenlikning av brivaracetam versus andre 3. linje antiepileptika

Direkte sammenliknende studier mellom brivaracetam og andre godkjente antiepileptika i 3. linje behandling finnes ikke og det er derfor søkeren har levert en indirekte sammenlikning (ITC). I den innsendte ITC sammenliknes brivaracetam indirekte mot eslicarabzepine lacosamide, perampanel og retigabine/ezogabine via placebo på flere utfall relatert til effekt og sikkerhet. Hver intervensjon ved forskjellige doser innen de lisensierte dosene, ble samlet til å danne én intervensjon ved hvilken som helst lisensiert dose.

Følgende utfallsmål er analysert med hensyn på effekt:

- 50 % respons rate (minst 50 % reduksjon i månedlig type 1 anfallsfrekvens fra baseline til behandlingsperioden) – primær analyse
- Anfallsfri rate i løpet av behandlingsperioden – primær analyse
- 50 % respons rate (minst 50 % reduksjon i månedlig type 1 anfallsfrekvens fra baseline til behandlingsperioden eller vedlikeholdsperioden) – sekundær analyse (sensitivitetsanalyse)
- Anfallsfri rate i løpet av behandlingsperioden eller vedlikeholdsperioden – sekundær analyse (sensitivitetsanalyse)

Med behandlingsperioden menes kombinert titrerings- og vedlikeholdsfase, unntatt studier uten titreringsfase hvor vedlikeholds- og behandlingsfase er identisk. Disse studiene er inkludert i primæranalysene. Studier hvor bare resultater fra vedlikeholdsfasen rapporteres er inkludert i sensitivitetsanalyser, kalt sekundære analyser. I tillegg er det gjort sensitivitetsanalyser hvor alle doseringer er sammenslått (dvs. også utenfor lisensiert dose) og for subgruppen levetiracetam naive pasienter fra brivaracetam studiene.

Følgende utfallsmål er analysert med hensyn på sikkerhet:

- Raten av alvorlige bivirkninger under behandlingsperioden
- Raten av svimmelhet som en bivirkning under behandlingsperioden
- Raten av fatigue (tretthet) som en bivirkning under behandlingsperioden
- Raten av kvalme som en bivirkning under behandlingsperioden
- Raten av somnolens som en bivirkning under behandlingsperioden
- Seponeringsrate på grunn av behandlingskrevende bivirkninger under behandlingsperioden
- Seponeringsrate på grunn av andre faktorer under behandlingsperioden

Det ble inkludert 21 studier hvor alle hadde placebo som komparator. Oppsummert viser resultatene av ITC at det ikke kunne påvises signifikante forskjeller mellom brivaracetam, eslicarabzepine, lacosamide, perampanel og retigabine/ezogabine med hensyn på de undersøkte utfallsmål for effekt og sikkerhet.

En ITC skal vurderes i henhold til relevans og troverdighet, og denne ITC er gjennomgått hovedsakelig etter ISPOR guidelines med noe tillegg fra annen litteratur [1, 2]. I alt 26 spørsmål skal besvares under vurderingen og er oppsummert nedenfor.

Relevans:

Pasientpopulasjonen er voksne (>16 år) med ukontrollerte partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering som 3. valgs-/tilleggsbehandling. Dette er i samsvar med indikasjon for brivaracetam. Inkluderte intervensjoner er relevante, men fenytoin og pregabalin er ekskludert på grunn av henholdsvis bivirkninger og interaksjoner (fenytoin) og bruk i andre indikasjoner enn epilepsi (pregabalin). Relevante utfallsmål er inkludert. Separate ITC for fire utfallsmål relatert til effekt og syv utfall med hensyn på sikkerhet. Konteksten er relevant for norske forhold.

Oppsummert er relevansen til ITC tilstrekkelig for å kunne brukes i beslutning gitt at alle relevante intervensjoner er inkludert.

Troverdighet:

Evidensgrunnlaget

Evidensgrunnlaget er basert på litteratursøk, som er omtalt i en egen rapport og er utført og beskrevet på en tilfredsstillende måte.

Studiene er sammenknyttet i separate fullstendige nettverk (stjerneformede) for hvert utfall.

Baseline pasientkarakteristika er beskrevet og uten store skjevheter som kan være effektmodifiserende.

Oppsummert er evidensgrunnlaget tilfredsstillende.

Analyse

Det er anvendt Bayesiansk tilnærming i den ITC analysemetoden og valgt random-effektmodeller for å tillate variasjon utover tilfeldig variasjon mellom studier, dvs. heterogenitet. Modellfit og mål for heterogenitet beregnes. Teknisk beskrivelse av metoder og bruk av priors er tilfredsstillende og fulgt anerkjent litteratur. Relevante sensitivitetsanalyser er utført, men beskrevet på en uoversiktlig måte og ikke samlet.

Oppsummert er beskrivelsen av analysemetodikk akseptabel.

Rapportering og transparens

For alle utfall er det vist figur av nettverket. Resultater fra individuelle studier er vist og resultatene fra de individuelle ITC vs. BCV er vist i forestplot med tilhørende forklaring av resultatene. Placeboresponsen per studie for alle utfallsmål er vist. Gjennomsnittlig placeborespons er anvendt for beregning av absolutt behandlingseffekt som sannsynlighet for å oppnå et gitt utfallsmål. Sannsynlighet for et gitt utfallsmål samsvarer godt med resultatene fra de individuelle ITC for det gitte utfallsmålet. Heterogenitetsmål og modellfit vises for alle

analyser. Det er moderat heterogenitet og til dels betydelig for noen utfallsmål, spesielt anfallsfri rate og raten av alvorlige bivirkninger uten videre diskusjon rundt mulige årsaker til dette.

Utførte sensitivitetsanalyser samsvarer med resultatene fra de primære analysene. Rapportering av resultater er god og transparent, men det savnes forsøk på å forklare observert heterogenitet.

Tolkning og konklusjon

Det konkluderes at brivaracetam er sammenliknbar med de intervensjonene som er inkludert i ITC med hensyn på effekt og sikkerhet. Konklusjonen er balansert og samsvarer med resultatene. En mer utfyllende diskusjon rundt mulige årsaker til heterogenitet og med relevante subgruppeanalyser burde vært inkludert.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt ITC

Samlet vurderer Legemiddelverket innsendt dokumentasjon som akseptabel og evidensgrunnlaget er godt nok for å kunne brukes som grunnlag til en kostnadsminimerings analyse.

Referanser

1. Hutton, B., et al., *The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations* PRISMA Extension for Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2015. **162**(11): p. 777-784.
2. Jansen, J.P., et al., *Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report*. *Value Health*, 2014. **17**(2): p. 157-73.