

# Refusjonsrapport

Virkestoff perampanel (Fycompa) til  
behandling av epilepsi.

Vurdering av søknad om  
forhåndsgodkjent refusjon § 2

28-05-2012

Statens legemiddelverk

## FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## **OPPSUMMERING**

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for perampanel (Fycompa) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon:

Fycompa er indisert for tilleggsbehandling av partielle anfall med eller uten sekundære generaliserte anfall hos pasienter over 12 år med epilepsi.

### Bakgrunn:

Eisai har sendt inn en søknad om forhåndsgodkjent refusjon for perampanel (Fycompa) som tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundære generaliserte anfall hos pasienter over 12 år som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling. Refusjonsberettiget bruk firmaet søker om er på lik linje som lakosamid (Vimpat), retigabin (Trobalt) og eslikarbazepin (Zebinix).

Firmaet har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse hvor komparator er lakosamid i tillegg har de inkludert både retigabin og eslikarbazepin i analysen.

Ifølge refusjonssøker finnes det ingen publiserte direkte sammenlignende studier av lakosamid og andre tredjelinjevalg eller tilleggsbehandlinger. Eisai har derfor utført en metaanalyse og en nettverks metaanalyse for de relevante komparatorene. Resultatene fra metaanalysen tyder på at det ikke er signifikante forskjeller i effekt og bivirkninger mellom overnevnte preparater.

Legemiddelverket konkluderer med at innsendt dokumentasjon er tilstrekkelig for å godta en kostnadsminimeringsanalyse. Analysen viser at kostnadene for lakosamid er på samme nivå som for andre antiepileptika i tredjelinjebehandling.

### Vedtak:

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

Refusjonsberettiget bruk: Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter i alderen 12 år eller eldre som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
N88	Epilepsi	-	G40	Epilepsi	-

Vilkår: ingen

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>6</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>7</b>
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM (EPILEPSI) .....	7
1.2 BEHANDLING .....	7
1.2.1 <i>Behandling med perampanel (Fycompa)</i> .....	8
1.2.2 <i>Behandling med komparator</i> .....	9
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PERAMPANEL (FYCOMPA)</b> .....	<b>10</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	10
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING AV PERAMPANEL (FYCOMPA) OG ANDRE ANTIEPILEPTIKA .....	11
2.2.1 <i>Studiedesign og pasientkarakteristika</i> .....	12
2.2.2 <i>Effekt og bivirkninger</i> .....	12
2.2.3 <i>Heterogenitet</i> .....	14
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON .....	14
<b>3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV PERAMPANEL (FYCOMPA)</b> .....	<b>15</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	15
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	15
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i> .....	15
3.1.3 <i>Intervensjon</i> .....	15
3.1.4 <i>Komparator</i> .....	15
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i> .....	15
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i> .....	16
3.2 RESULTATER .....	16
3.2.1 <i>Kostnader</i> .....	16
3.2.2 <i>Kostnadseffektivitet</i> .....	16
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	16
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	17
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i> .....	17
3.4.2 <i>Resultater av analysen</i> .....	17
3.5 OPPSUMMERING .....	18
<b>4 DISKUSJON</b> .....	<b>18</b>
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN .....	18
4.2 REFUSJONSBERETTIGET BRUK .....	18
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>19</b>
<b>6 KONKLUSJON</b> .....	<b>19</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>20</b>

## SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Eisai

Preparat: Fycompa  
Virkestoff: Peramanel

Indikasjon: Fycompa er indisert for tilleggsbehandling av partielle anfall med eller uten sekundære generaliserte anfall hos pasienter over 12 år med epilepsi.

ATC-nr: N03AX22

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 23-10-2013  
Saksbehandling startet: 30-10-2013  
Opphold i saksbehandlingen: 39 dager  
Vedtak fattet: 28-05-2013  
Saksbehandlingstid: 171 dager

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Underliggende helseproblem (epilepsi)

Epilepsi er ikke én sykdom, men et samlebegrep for et vidt spekter av anfallsformer som skyldes cerebrale funksjonsforstyrrelser. Epilepsidiagnosen kan ikke stilles ut fra bare ett anfall [1]. Epilepsi kan ramme alle fra nyfødte til eldre, årsaken til epilepsien varierer fra person til person, og kan være nær sagt alle former for sykdom eller skade av hjernen. Arv spiller en rolle ved epilepsi, men i forskjellig grad ved de ulike epilepsiene. I 25-35 % av tilfellene finner man ingen forklaring [2].

Et epileptisk anfall er uttrykk for en forbigående funksjonsforstyrrelse i hjernen. Denne skyldes en plutselig og ukontrollert forstyrrelse av hjernebarkens elektriske aktivitet. Epileptiske anfall deles grovt i to hovedgrupper, kalt generaliserte og partielle (fokale), avhengig av hvor i hjernen anfallet starter. Et anfall som ser ut til å starte over hele hjernen samtidig kalles generalisert, men et anfall som starter i ett bestemt område kalles partielt (fokalt). Ved primært generalisert anfall er bevissthetsforstyrrelser vanlig. Ved enkle fokale (partielle) anfall er bevisstheten ikke påvirket, mens ved komplekse partielle anfall er derimot bevisstheten påvirket. Ved både enkle og komplekse partielle anfall kan den elektriske aktiviteten i hjernen spre seg slik at hele hjernen blir omfattet, dette kalles da partielle anfall med sekundær generalisering. En sjelden gang kan man se at epileptiske anfall ikke vil stoppe, eller starter opp igjen rett etter at foregående er avsluttet. Denne tilstanden kalles status epilepticus. Dette er en alvorlig og livstruende tilstand som krever sykehusinnleggelse.

Alle mennesker kan i prinsippet få et epileptisk anfall under spesielle påkjenninger eller ved visse sykdommer. Personer med epilepsi har en lavere anfallsterskel enn andre, og har derfor tendens til gjentatte anfall [3]. Forekomst av epilepsi er ca. 0,7 %, det betyr at det er ca. 30 000 epileptikere i Norge [4]. Insidensen er høyest i tidlig barnealder og i høy alder. De fleste nye pasienter med epilepsi (70-80 %) oppnår anfallskontroll, og enkelte kan etter hvert slutte med behandlingen. I epilepsipopulasjonen akkumuleres pasienter som er vanskelige å behandle, og det antas at under halvparten av disse er helt anfallsfrie.

*Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom anses oppfylt.*

### 1.2 Behandling

Det er mange former for epilepsi og nøyaktig diagnostikk er en forutsetning for riktig behandling. Den medikamentelle behandlingen er delt inn i anfallsforebyggende og anfallskuperende tiltak.

Anfallsforebyggende behandling er delt inn i første, andre og tredje generasjons medikamenter basert på når de ble utviklet. Dersom pasienten ikke blir anfallsfri etter opptrapping av det første legemidlet til optimal plasmakonsentrasjon, eller det oppstår

plagsomme bivirkninger, anbefales det å forsøke annen monoterapi. Når neste legemiddel er økt til optimal plasmakonsentrasjon, trappes det første ned, ofte først etter at man har vurdert effekten av kombinasjonsbehandling i noen uker. Dersom disse tiltakene heller ikke er vellykket, kan et tredje legemiddel forsøkes, enten i monoterapi eller som tilleggsbehandling. Hvis en pasient ikke blir anfallsfri etter å ha forsøkt 2–3 aktuelle preparater for den spesifikke typen av epilepsi, er det liten sannsynlighet for at vedkommende kan oppnå fullstendig anfallskontroll [5].

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell anbefaler følgende medikamentell anfallsforebyggende behandling avhengig av anfallstype [6].

**Tabell 1 Medikamentvalg I henhold til anfallstyper**

Med dagens mangfold av antiepileptika med ulike egenskaper påvirkes legemiddelvalget av en rekke faktorer, bl.a. pasientens toleranse, legemidlenes bivirkningsprofiler, kjønn, alder, livssituasjon, tilleggsmedisiner og andre lidelser.			
	Førstevalg	Andrevalg	Tredjevalg eller tilleggsbehandling
<b>Fokale (partielle) anfall:</b>			
Enkle/komplekse uten eller med generalisering	Karbamazepin/okskarbazepin Lamotrigin	Valproat Levetiracetam <sup>b</sup> Topiramet Gabapentin	Pregabalin <sup>a</sup> Zonisamid <sup>a</sup> Fenytoin Lakosamid <sup>a</sup> Vigabatrin <sup>a</sup> Eslikarbazepin <sup>a</sup> Felbamat <sup>c</sup>

- a. Bare godkjent som tilleggsbehandling ved fokale anfall med eller uten generalisering.
- b. Godkjent som monoterapi ved fokale anfall med eller uten generalisering, som tilleggsbehandling ved myoklone og tonisk-kloniske anfall ved generalisert epilepsi.
- c. Godkjent som tilleggsbehandling ved Lennox-Gastauts syndrom og ved behandlingsresistente fokale anfall med eller uten generalisering, men med spesiell restriktiv bruk pga. potensielt farlige bivirkninger.

*Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.*

### 1.2.1 Behandling med perampanel (Fycompa)

Perampanel virker gjennom å minske glutamats mulighet til å aktivere AMPA-glutamatreseptoren via selektiv binding til AMPA-reseptoren ved et ikke-kompetitivt sete på postsynaptiske nevroner. Glutamat er den primære eksitatoriske neurotransmitteren i sentralnervesystemet og er involvert i en rekke nevrologiske sykdommer forårsaket av nevronal overeksitasjon. Glutamats aktivering av AMPA-reseptorer antas å være ansvarlig for den raskeste eksitatoriske, synaptiske overføringen i hjernen. Overskudd av glutamat frigjøres ved epileptiske anfall og AMPA-reseptoren kan være involvert i igangsetting og spredning av epileptisk aktivitet.



Den eksakte virkningsmekanismen bak perampanel's antiepileptiske effekter hos mennesker har enda ikke blitt helt klarlagt.

Perampanel må titreres ut fra individuell pasientrespons, for å optimalisere balansen mellom effekt og tolerabilitet. Doser på 4 mg/døgn til 12 mg/døgn er vist å være effektiv behandling ved partielle anfall. Perampanel skal tas oralt én gang daglig før leggetid. Bivirkningene som hyppigst medførte seponering av perampanel var svimmelhet og søvnighet.

### 1.2.2 Behandling med komparator

Det finnes flere antiepileptika som har indikasjon og forhåndsgodkjent refusjon som tilleggsbehandling av partiell epilepsi ved utilfredsstillende behandling med etablert annenlinjebehandling. Både lakosamid (Vimpat), eslikarbazepin (Zebinix) og retigabin (Trobalt) er antiepileptika som brukes som tilleggsbehandling i tredjelinje. Tall fra Farmastat og Reseptregisteret viser at lakosamid er det mest solgte antiepileptika i tredjelinjebehandling og trolig det perampanel hovedsakelig vil fortrenge dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Søker har også inkludert eslikarbazepin og retigabin i sin kostnadsminimeringsanalyse.

#### **Behandling med lakosamid (Vimpat)**

Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten av lakosamid hos mennesker er enda ikke fullstendig klarlagt. Elektrofysiologiske studier *in vitro* har vist at lakosamid selektivt forsterker langsom inaktivering av spenningskontrollerte natriumkanaler, noe som resulterer i stabilisering av hypereksiterbare nevronmembraner.

Vimpat må tas to ganger daglig. Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter én uke. Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes.

#### **Behandling med eslikarbazepin (Zebinix)**

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepin er ukjent. Elektrofysiologiske *in vitro*-studier indikerer imidlertid at både eslikarbazepin og metabolittene stabiliserer den inaktiverede tilstanden til spenningsavhengige natriumkanaler, hindrer at de returnerer til aktivert tilstand og dermed opprettholdelse av gjentatt nevronal utløsning.

Eslikarbazepin skal legges til eksisterende krampeløsende behandling. Anbefalt startdose er 400 mg en gang daglig som bør økes til 800 mg en gang daglig avhengig av individuell respons.

### Behandling med retigabin (Trobalt)

Kaliumkanaler er en av de spenningsstyrte ionekanalene som finnes i nerveceller, og disse er avgjørende for nevron aktivitet. *In vitro* studier indikerer at retigabin primært virker via åpning av nevronenes kaliumkanaler. Dette stabiliserer hvilemembranpotensialet og kontrollerer nevronenes elektriske eksitabilitet under terskelnivå, og forebygger dermed firingen av epileptiforme aksjonspotensialer. Virkningen av retigabin på kaliumkanaler er godt dokumentert, men det kan likevel være flere ikke-klarlagte mekanismer som bidrar til den antiepileptiske effekten av retigabin.

Retigabin må titreres i henhold til individuell respons for å optimalisere forholdet mellom effekt og tolerabilitet. Maksimal total daglig startdose er 300 mg (100 mg tre ganger daglig). En effektiv vedlikeholdsdose forventes å være på mellom 600 mg/dag og 1200 mg/dag.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR PERAMPANEL (FYCOMPA)

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Effekt og sikkerhet for perampanel er blant annet basert på tre fase III studier: Studie 304, 305 og 306. Felles for studiene er at de består av tre faser:

1. Pre-randomiseringsfase, varighet 6 uker
2. Dobbelblindet fase, varighet 19 uker, som videre er inndelt i to perioder: titreringsfase (6 uker) og vedlikeholdsfase (13 uker)
3. Oppfølgings fase, varighet 4 uker

Tabell 2

	Studie 304 [7]	Studie 305 [8]	Studie 306 [9]
Design	Randomisert Multisenter Dobbelblindet Placebo-kontrollert	Randomisert Multisenter Dobbelblindet Placebo-kontrollert	Randomisert Multisenter Dobbelblindet Placebo-kontrollert
Pasientpopulasjon	387 pasienter med diagnosen epilepsi med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering	386 pasienter med diagnosen epilepsi med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering	705 pasienter med diagnosen epilepsi med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering
Intervensjon	8 mg perampanel 12 mg perampanel	8 mg perampanel 12 mg perampanel	2 mg perampanel 4 mg perampanel

			8 mg perampanel
Komparator	Placebo	Placebo	Placebo
Primært endepunkt	50 % respondent rate <sup>1</sup> . Prosentvis endring i anfallsfrekvens per 28 dager i vedlikeholdsperioden relativ til baseline	50 % respondent rate <sup>1</sup> . Prosentvis endring i anfallsfrekvens per 28 dager i vedlikeholdsperioden relativ til baseline	50 % respondent rate <sup>1</sup> . Prosentvis endring i anfallsfrekvens per 28 dager i vedlikeholdsperioden relativ til baseline
Resultat	50 % respondent rate: - 8 mg: 37,6 % - 12 mg: 36,1 % - placebo: 26,4 % Median %-endring i anfallsfrekvens: - 8 mg: -26,3 % * - 12 mg: -34,5 % * - placebo: -21,0%	50 % respondent rate: 8 mg: 33,3 % * 12 mg: 33,9 % * Placebo: 14,7 % Median %-endring i anfallsfrekvens: - 8 mg: -30,5 % * - 12 mg: -17,6 % * - placebo: -9,7%	50 % respondent rate: - 2 mg: 20,6 % * - 4 mg: 28,5 % * - 8 mg: 34,9 % * - Placebo: 17,9 % Median %-endring i anfallsfrekvens: - 2 mg: -13,6 % * - 4 mg: -23,3 % * - 8 mg: -30,8 % * - Placebo: -10,7 %

ITT = Intent-to-treat. \* signifikant vs placebo.

## 2.2 Indirekte sammenligning av perampanel (Fycompa) og andre antiepileptika

Søker har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse i refusjonssøknaden. Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier mellom perampanel og lakosamid eller mellom perampanel og andre tredjelinje-/ tilleggshandling antiepileptika. Refusjonssøker har derfor utarbeidet en metaanalyse, samt en nettverksmetaanalyse for de mest relevante sammenlikningsalternativene basert på et grundig litteratursøk.

Metaanalysen som refusjonssøker har sendt inn inneholder ikke en heterogenitetsanalyse, derimot er det rapportert inn resultater på heterogenitet i nettverksmetaanalysen. Imidlertid har Gao et al. [10] publisert en metaanalyse hvor perampanel sammenlignes med tredjelinje antiepileptika. I metaanalysen av Gao et al. er utført heterogenitetsanalyse på relevante utfall, resultater fra denne metaanalysen diskuteres i avsnitt 2.2.3.

<sup>1</sup> Andel av pasientene som opplever  $\geq 50$  % reduksjon i anfall frekvens i vedlikeholdsperioden relativ til baseline

Legemiddelverket mener at den innsendte metaanalysen er tilstrekkelig for en avgjørelse og har derfor valgt ikke å se på nettverksmetaanalysen innsendt av refusjonssøker.

### *2.2.1 Studiedesign og pasientkarakteristika*

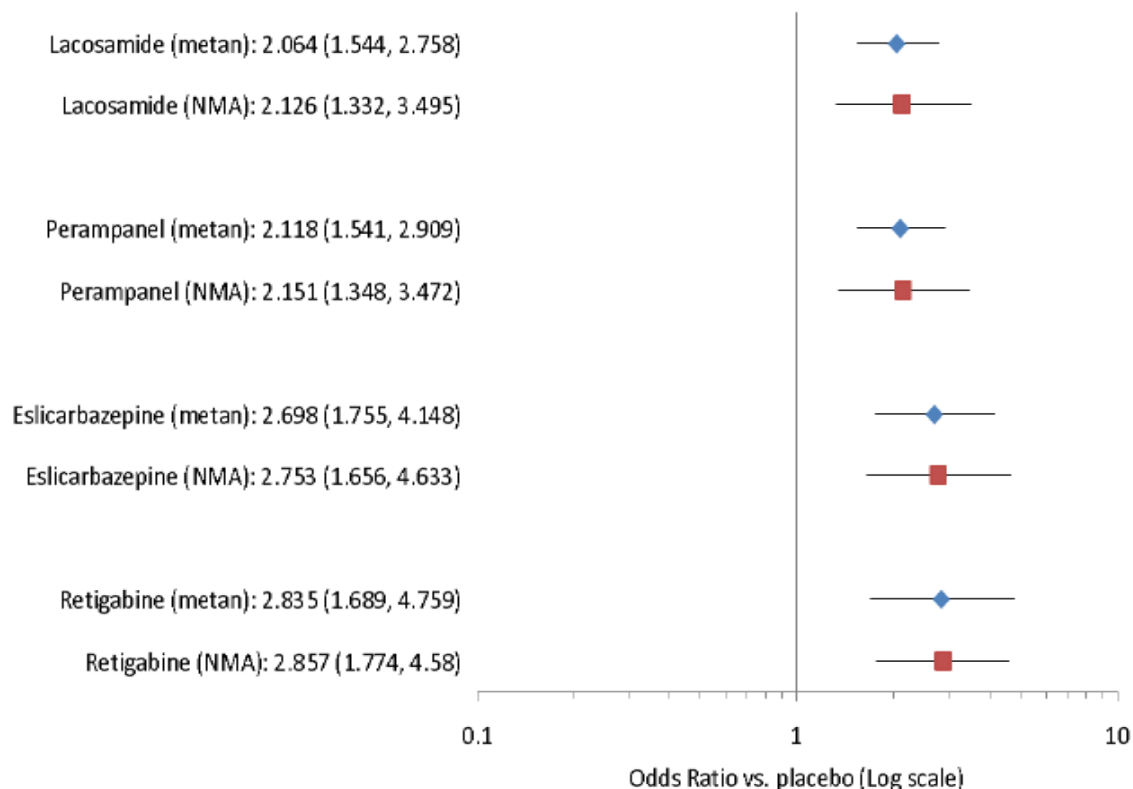
I metaanalysen er 12 randomiserte kontrollerte studier inkludert hvor behandlingstidspunktet er minst 4 uker. I metaanalysen sammenlignes både lakosamid (Vimpat), eslikarbazepin (Zebinix), retigabine (Trobalt) og perampanel (Fycompa). Studiedesignet på de inkluderte RCT studiene var relativt lik med en monitoreringsperiode, en titreringsperiode og en vedlikeholdsperiode. Alle inkluderte studier sammenlignet aktiv behandling (legemiddel) mot placebo. Pasienter inkludert i studiene var over 12 år og hadde diagnosen partiell epilepsi i henhold til retningslinjene til International League Against Epilepsy. Pasientene hadde i tillegg ikke oppnådd sykdomskontroll med minst 1-2 forskjellige antiepileptika ved inklusjon til studiene.

### *2.2.2 Effekt og bivirkninger*

Tre endepunkter ble analysert i metaanalysen: > 50 % reduksjon i anfallsfrekvens (respondent rate), rate for anfallsfrihet og antall pasienter som avsluttet behandling grunnet bivirkninger.

Resultatene er presentert som odds ratio relativ til placebo. Resultat for endepunktet respondent rate er vist i figur 1 under. Respondentraten for hver av fire antiepileptika var signifikant høyere enn placebo, hvor lakosamid viste lavest respondent rate relativ til placebo og retigabin høyest rate. Forskjeller i odds ratio mellom de fire forskjellige antiepileptika er liten og det er overlappende konfidensintervall, noe som indikerer ingen signifikante forskjeller mellom legemidlene.

**Figur 1: Resultater fra metaanalysen og nettverksmetaanalysen for nyere antiepileptika: OR og 95 % CL for  $\geq 50$  % reduksjon i anfalls frekvens.**



Note: Higher OR reflects higher response rate for AED vs placebo. It should be noted that doses not approved for use were excluded from the meta-analyses. Excluded doses were eslicarbazepine 400mg, and lakosamide 600mg.

Metan = classical meta-analysis; NMA = network meta-analysis. Based on random effects model.

*Kilde: Refusjonssøknaden*

For endepunktet «anfallsfrihet» var perampanel signifikant mer effektiv i å oppnå anfallsfrihet sammenlignet med placebo. Når de forskjellige tredjelinjealternativene ble sammenlignet med hverandre var ingen av legemidlene signifikant forskjellig fra de andre legemidlene.

For endepunktet «avsluttet behandling grunnet bivirkninger», var alle gjennomsnittlige odds ratioer større enn 1. Dette indikerer en økt sannsynlighet for bivirkninger av legemiddel relativ til placebo. Konfidensintervallene er vide, noe som indikerer et upresist resultat. Når de forskjellige aktive legemidlene sammenlignes med hverandre, er det ingen signifikant forskjell mellom de på endepunktet avsluttet behandling grunnet bivirkninger.

### 2.2.3 Heterogenitet

I innsendt metaanalyse er det ikke rapportert resultater fra heterogenitets analyse. En slik analyse forteller om variasjonen mellom enkeltstudier, som ikke kan tilskrives tilfeldigheter, men som heller har årsak i at enkeltstudiene er forskjellige. Refusjonssøker konkluderer med at inkluderte studier i metaanalysen hadde lik design.

Pasientpopulasjonen i perampanel studiene var generelt tyngre behandlet før inklusjon i studiene.

Det er publisert en metaanalyse av Gao et al. [10] som Legemiddelverket har funnet etter søk i pubmed. Den inkluderer de fleste av studiene som refusjonssøker også har brukt i sin metaanalyse. Refusjonssøker bruker imidlertid studie 304,305 og 306 for perampanel i sin metaanalyse, mens Gao et al. benytter seg av data fra studie 206 og 208. Dette er to fase II-studier som ligger til grunn for markedsføringstillatelse. Studie 206 hadde som hensikt å gi informasjon om dose regime, mens studie 208 evaluerte sikkerhet og tolerabilitet av doser opp til 12 mg. Primært endepunkt i studiene var også her respondent rate.

Gao et al. har gjennomført en heterogenitetsanalyse som viser at det ikke er heterogenitet mellom studiene når det gjelder effektutfallet, og en medium heterogenitet i sikkerhetsutfall som bivirkninger og andel pasienter som avslutter behandlingen. Heterogeniteten skyldes mange faktorer eksempelvis forskjeller i studiedesign.

Resultater fra Gao et al. er sammenfallende med resultatene fra metaanalysen refusjonssøker har levert inn.

## 2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener innsendt effekt- og sikkerhetsdokumentasjon for perampanel (Fycompa) som tredjelinjebehandling ved epilepsi er relevant for søknaden. Fase III-studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen dokumenterer effekt og sikkerhet i forhold til placebo.

Når det gjelder effekten av perampanel versus lakosamid, eslikarbazepin og retigabin som tilleggsbehandling av epilepsi, har søker levert en indirekte sammenlikning basert på studier hvor felles komparator er placebo. En forutsetning for at en indirekte sammenlikning skal være valid er at de inkluderte studiene er tilstrekkelige like med hensyn på populasjon, intervensjon (f. eks behandlingsvarighet og dosering) og effektmål. Legemiddelverket mener at i dette tilfellet er de inkluderte studiene tilstrekkelig like, og at en indirekte sammenlikning kan benyttes.

Ved vurdering av effekt og bivirkninger fremstår perampanel som sammenliknbar med lakosamid, eslikarbazepin og retigabin selv om det er noe usikkerheter ved den indirekte sammenlikningen. Til tross for denne usikkerheten, mener Legemiddelverket etter en

samlet vurdering at dokumentasjonen er god nok til å akseptere en kostnadsminimeringsanalyse.

### **3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV PERAMPANEL (FYCOMPA)**

#### **3.1 Modell, metode og forutsetninger**

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse der komparatoren til perampanel (Fycompa) er lakosamid (Vimpat). I tillegg har søker inkludert andre relevante alternativer, som eslikarbazepin (Zebinix) og retigabin (Trobalt). Søker begrunner valget av kostnadsminimeringsanalyse med at en indirekte sammenlikning av legemidlene viser at effekt og bivirkninger er sammenlignbare.

##### *3.1.1 Analyseperspektiv*

Søkers kostnadsminimeringsanalyse omhandler kun legemiddelkostnader.

##### *3.1.2 Pasientpopulasjonen*

Pasientgruppen er pasienter  $\geq 12$  år med diagnosen partiellepilepsi med eller uten sekundær generalisering. Pasientene hadde ukontrollerte partielle anfall selv om de hadde blitt behandlet med  $\geq 1$  forskjellige antiepileptiske legemidler.

##### *3.1.3 Intervensjon*

Perampanel i forskjellige styrker fra 2 mg til 12mg én gang daglig.

##### *3.1.4 Komparator*

Valg av komparator begrunnes med at lakosamid er det mest brukte legemidlet som tilleggsbehandling i tredjelinje ved epilepsi. Lakosamid ble vurdert kostnadseffektiv i 2008. De andre komparatorene som eslikarbazepin og trobalt ble hhv. vurdert kostnadseffektive i 2008 og 2011.

##### *3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)*

Som forutsetning for valg av kostnadsminimeringsanalyse refererer søker til en indirekte sammenlikning av perampanel og lakosamid, samt flere andre relevante tredjehåndspreparater, se kapittel 2.2.2. Den indirekte sammenlikningen konkluderer med at effekten av perampanel er sammenlignbar med lakosamid, eslikarbazepin og trobalt på indikasjonen hvor disse legemidlene allerede er funnet å være kostnadseffektiv behandling.

### 3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte legemiddelkostnader er det eneste som er vurdert i kostnadsminimeringsanalysen. Refusjonssøker har under saksbehandlingen valgt å senke prisen på perampanel.

Legemiddelkostnadene som søker har benyttet i søknaden er vist i tabellen under. Tallene er basert på relevant styrke med tanke på dagsdosering.

**Tabell 3 Legemiddelkostnader for sammenligningsalternativene, tredjegerasjons antiepileptika**

Handelsnavn	Min dose/dag (mg)	Kostnad /dag (AUP)	Middel dose/dag (mg)	Kostnad /dag (AUP)	Max dose/dag (mg)	Kostnad /dag (AUP)
Fycompa	4 mg x 1	48,63	8 mg x 1	48,63	12 mg x 1	48,63
Vimpat	100 mg x 2	29,67	150 mg x 2	43,42	200 mg x 2	56,65
Trobalt	200 mg x 3	38,92	300 mg x 3	57,72	400 mg x 3	76,56
Zebinix	800 mg x 1	64,22	800 mg x 1	64,22	1200 mg x 1	96,33

## 3.2 Resultater

### 3.2.1 Kostnader

Perampanel (Fycompa) har samme pris for alle styrker. Sammenlignet med komparator lakosamid (Vimpat) er prisen for perampanel høyere ved lav og middels dagsdose, men lavere ved maksimal dagsdose. Det er per dags dato lakosamid som er mest brukt som tilleggshandling av epilepsi og trolig det som vil fortrenge. Sammenlignet med de øvrige tredjegerasjons antiepileptika er imidlertid prisen for perampanel hovedsakelig lavere for alle doseringsalternativer.

### 3.2.2 Kostnadseffektivitet

Søker konkluderer med at idet perampanel har sammenlignbar behandlingseffekt, tilnærmet lik bivirkningsprofil og ligger på samme prisnivå som øvrige antiepileptika i tredjelinje, er perampanel et kostnadseffektivt alternativt.

## 3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har ikke utført sensitivitets- eller scenarionalyser til den enkle kostnadsminimeringsanalysen.



### 3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

#### 3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO<sup>2</sup>

Legemiddelverket mener pasientpopulasjonen er relevant i forhold til anbefalt behandling av epilepsi fra Norsk Legemiddelhåndbok [6] og søkt refusjonsberettiget bruk. Det finnes i dag ingen nasjonale retningslinjer for behandling av epilepsi.

I kliniske studier av legemidler til behandling av epilepsi er respondent rate et vanlig utfallsmål å benytte. Bruk av blant annet respondent rate for å sammenligne perampanel og relevante komparatorer er derfor relevant i denne sammenhengen.

Søker har valgt lakosamid, eslikarbazepin og retigabin som komparatorer. Dette synes rimelig, ettersom dette er de legemidlene som trolig vil bli foretrukket dersom perampanel innvilges refusjon. Refusjonssøker har valgt lakosamid som hovedkomparator siden dette er det mest brukte legemidlet i tredje linje i dag.

Antagelsene om effektivitet mellom perampanel og lakosamid er basert på den indirekte sammenlikningen som søker har levert inn, se avsnitt 2.2. Sammenlikningen tyder på at effekt og bivirkninger for de to legemidlene er sammenlignbare i tredje linje-/tilleggsbehandling til pasienter som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling. Det er også vist effektiviteter mellom perampanel og eslikarbazepin, samt mellom perampanel og retigabin. Dette er en forutsetning for kostnadsminimeringsanalyse, og når andre kostnader er like, synes det derfor rimelig å sammenligne legemidlene i en enkel prissammenlikning slik søker har gjort.

#### 3.4.2 Resultater av analysen

Legemiddelverket mener at en kostnadsminimeringsanalyse er tilstrekkelig i dette tilfellet. Når det gjelder direkte legemiddelkostnader, er det vanskelig å sammenlikne relevant styrke av perampanel med relevant styrke av lakosamid, eslikarbazepin og trobalt. Legemiddelverket har derfor valgt å benytte seg av definerte døgndose (DDD), noe som tilsvarer middel dose /dag i tabell 1. DDD ligger relativt nærme gjennomsnittsdoseringen fra innlevert metaanalyse. Resultatet av analysen viser at perampanel ligger i samme prisspenn som lakosamid. Perampanel doseres én gang daglig, hvor lakosamid doseres to ganger daglig. For legemidlene retigabin og eslikarbazepin ligger perampanel noe lavere i pris per DDD. Legemiddelverket har samlet sett vurdert at perampanel ligger på samme prisnivå som øvrige antiepileptika i tredje linje.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

### 3.5 Oppsummering

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse av perampanel og lakosamid. Forutsetningen for å akseptere dette, er at effekt og sikkerhet for de aktuelle legemidlene er lik. Søker har utført en indirekte sammenlikning av perampanel og andre relevante tredjegerasjons antiepileptika. Legemiddelverket mener metaanalysen viser at effekt og bivirkninger er tilstrekkelig lik slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes for å belyse kostnadseffektivitet.

Legemiddelverkets totalvurdering er at komparatorene lakosamid, eslikarbazepin og retigabin synes å være relevante. Gitt forelagt dokumentasjon av behandlingseffektivitet, bivirkninger og legemiddelpriser anser Legemiddelverket perampanel (Fycompa) som like kostnadseffektiv behandling som lakosamid (Vimpat), eslikarbazepin (Zebinix) og retigabin (Trobalt). Dette gjelder som tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter i alderen 12 år eller eldre som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.

## 4 DISKUSJON

### 4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket mener den omsøkte pasientpopulasjonen har en alvorlig sykdom med behov for behandling over lang tid.

Effekten av perampanel er godt dokumentert. Søker har valgt relevante komparatorer og sendt inn relevant dokumentasjon.

Refusjonssøker har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse. Analysen viser at kostnadene for perampanel står i et rimelig forhold til kostnadene for alternativ behandling.

### 4.2 Refusjonsberettiget bruk

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for perampanel (Fycompa) i henhold til følgende refusjonsberettiget bruk:

*Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter i alderen 12 år eller eldre som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.*

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I budsjettanalysen som viser effekter på folketrygdens legemiddelbudsjett estimeres forventet salg av perampanel fem år frem i tid dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Utgiftene til fremskrevet individuell refusjon av perampanel skal trekkes fra. Salg som skyldes fortregning av andre tredjelinje antiepileptika kan også trekkes fra i analysen.

Søker begrunner at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for perampanel ikke vil medføre konsekvenser på folketrygdens budsjett som følge av:

- Pasientpopulasjonen egnet for tilleggsbehandling vil ikke øke på grunn av perampanel innvilges forhåndsgodkjent refusjon.
- Preparatet vil kunne fortrenge tre andre preparater, lakosamid, eslikarbazepin og retigabin, som allerede finnes på forhåndsgodkjent refusjon.
- Perampanel ligger på samme prisnivå som lakosamid, eslikarbazepin og retigabin.

*Legemiddelverket mener forutsetningene er plausible og at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for perampanel (Fycompa) ikke vil medføre budsjettmessige konsekvenser av betydning.*

## 6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med perampanel (Fycompa) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 28-05-2013

Pilar Martin Vivaldi (e.f.)  
fung. avdelingsdirektør

Helle Nærnes Endresen  
Saksbehandler

## REFERANSER

1. Gjerstad, L. and E. Tauboll, *Hva er epilepsi?* Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. **123**(10): p. 1359-61.
2. Gjerstad, L. and E. Tauboll, *Epilepsi og genetikk.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. **123**(19): p. 2731-4.
3. Norsk Epilepsiforbund. *Hva er egentlig epilepsi?* ; Available from: <http://www.epilepsi.no/>.
4. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and W.A. Rocca, *Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota.* Mayo Clin Proc., 1996. **71**(6): p. 576-86.
5. Gjerstad, L., E. Tauboll, and G.K. Roste, *Behandling av epilepsi.* Tidsskr Nor Laegeforen, 2003. **123**(13-14): p. 1864-8.
6. Norsk legemiddelhandbok. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/>.
7. French, J.A., et al., *Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304.* Neurology., 2012. **79**(6): p. 589-96. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182635735. Epub 2012 Jul 25.
8. French, J.A., et al., *Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305.* Epilepsia., 2013. **54**(1): p. 117-25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x. Epub 2012 Aug 20.
9. Krauss, G.L., et al., *Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures.* Neurology., 2012. **78**(18): p. 1408-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a. Epub 2012 Apr 18.
10. Gao, L., et al., *Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.* Epilepsy Res., 2013. **103**(1): p. 31-44. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.06.005. Epub 2012 Jul 8.