



Refusjonsrapport – pramipexol (Sifrol) til behandling av RLS

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere pramipexol (Sifrol) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9.

Indikasjon: *Symptomatisk behandling ved moderat til alvorlig idiopatisk restless legs syndrom i doser opp til 0,54 mg base (0,75 mg salt).*

Det søkes om refusjon for pasienter med RLS som har symptomer minst to ganger ukentlig og med en betydelig negativ innvirkning på livskvalitet.

Bakgrunn: Restless Legs Syndrom (RLS) er en kronisk, nevrologisk lidelse som karakteriseres ved et sterkt ubehag i leggene som opptrer i hvile, oftest om kvelden og natten, og som forsvinner ved bevegelse. Ca. 80 % av pasientene har i tillegg periodiske beinbevegelser (PLM) under søvn. Prevalensen er mellom 5 og 15 %. I alvorlige tilfeller opptrer symptomene flere ganger i uken og medfører søvnforstyrrelse og redusert livskvalitet. Alvorlighetsgrad av RLS vurderes ved hjelp av IRLS-skalaen (0-40 poeng).

RLS er ikke omfattet av sykdomslisten i § 9 i blåreseptforskriften.

Dopaminagonistene pramipexol og ropinirol er i dag eneste godkjente legemiddelbehandling for RLS. Effekten av pramipexol er vurdert i fire placebo-kontrollerte kliniske studier hos ca. 1000 pasienter med moderat til svært alvorlig RLS. Studiene viser at pramipexol gir en moderat forbedring av RLS-symptomer sammenlignet med placebo. Langtidseffekten av pramipexol er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Søkeren benytter en kostnadseffektivitetsanalyse for å evaluere om pramipexol er kostnadseffektiv behandling av pasienter med moderat, alvorlig og meget alvorlig RLS sammenlignet med to alternative behandlinger: Ingen behandling og ropinirol, i tre alternative horisonter: 1 år, 3 år og 5 år.

Metoden brukt i analysen er en Markov modell, der det naturlige forløpet av sykdommen over tid modelleres for de forskjellige behandlingsarmene. Helsetilstandene som beskriver forløpet er basert på en modifisert versjon av IRLS-skår.

Resultatene for sammenligningen mellom pramipexol og ingen behandling viser under forskjellige forutsetninger moderate inkrementelle kostnader per vunnet QALY, mellom ca. 20 800 kr. og 97 800 kr. Resultatene for sammenligningen mellom pramipexol og ropinirol viser til at begge preparater oppnår tilnærmet lik helsegevinst og medfører også tilnærmet like kostnader. Sensitivitetsanalysene indikerer videre at estimatene er robuste.

Resultat: Legemiddelverket synes det er holdepunkter for at alvorlig og meget alvorlig RLS kan betraktes som en alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens betydning, og anbefaler at RLS

tas inn i sykdomslisten, eventuelt refusjonslisten når ny blåreseptforskrift trer i kraft fra 3. mars 2008.

Legemiddelverket anser det som overveiende sannsynlig at behandling med pramipexol ved alvorlig og meget alvorlig RLS vil være kostnadseffektiv.

Det er vanskelig å definere kontrollerbare refusjonsvilkår som begrenser refusjon til alvorlig og meget alvorlig RLS. Det vil derfor være en viss fare for at pasientgrupper som faller utenfor refusjonsverdig indikasjon (f. eks. pasienter med moderat RLS), også får refusjon.

Legemiddelverket har følgende forslag til vilkår:

- Diagnostiseringen av restless legs syndrom (RLS) skal gjøres i tråd med allment aksepterte retningslinjer og dokumenteres i journalen før start av behandling.
- Det gis kun refusjon til pasienter som har:
 - o vesentlige RLS-symptomer to eller flere dager i uken, og
 - o en vesentlig negativ innvirkning på søvn og dagfunksjon på grunn av RLS.
- Effekten etter 3 måneders behandling skal evalueres og dokumenteres i journal.

På grunn av manglende langtidsdata bør forhåndsgodkjent refusjon gis tidsbegrenset i påvente av en oppfølgingsstudie Boehringer Ingelheim ble pålagt å gjøre da indikasjonen RLS ble godkjent i 2006.

Pasienter med RLS faller utenfor ordningen med individuell refusjon i dag fordi sykdommen ikke er nevnt i § 9. Noen RLS-pasienter får trolig dekning over bidragsordningen. Dopaminagonister bør unntas fra dekning over bidragsordningen. I påvente av eventuell forhåndsgodkjent refusjon, bør disse pasientene i stedet sikres en mulighet for individuell refusjon ved at RLS tas inn i sykdomslisten/refusjonslisten. Det vil ikke være hensiktsmessig å begrense retten til å søke om individuell refusjon til nevrologer. Allmennleger bør også kunne søke.

Det anbefales at sykdomspunkt 16 utvides til: "Parkinsonisme og andre ekstrapyramidale tilstander og bevegelsesforstyrrelser". I ny blåreseptordning fra 3. mars 2008 vil refusjonskoden for RLS være "N04 Restless legs" i ICPC og "G25.8 Andre spesifiserte ekstrapyramidale tilstander og bevegelsesforstyrrelser" i ICD.

Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering	1
	Innholdsfortegnelse	3
2	Søknadslogg	4
3	Introduksjon/Bakgrunn	4
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem	4
3.1.1	Etiologi	4
3.1.2	Diagnostisering	4
3.1.3	Vurdering av alvorlighetsgrad – IRLS-skalaen	5
3.1.4	Forekomst	5
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter	5
4	Behandling med pramipexol (Sifrol)	6
4.1	Innledning	6
4.1.1	Indikasjon	6
4.1.2	Virkningsmekanisme	6
4.1.3	Pasientgrunnlag	6
4.1.4	Dosering	6
4.2	Effektstudier – design og resultater	7
4.2.1	Effekt mål	7
4.2.2	Effektstudier	7
4.2.3	Metaanalyse	9
4.3	Bivirkninger	10
5	En legemiddeløkonomisk analyse av pramipexol (Sifrol)	10
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	10
5.2	Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	11
5.3	Modellens kostnadsperspektiv	14
5.4	Kostnader	14
5.4.1	Direkte kostnader	15
5.4.2	Indirekte kostnader	16
5.4.3	Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer:	17
5.4.4	Legemiddelets kostnadseffektivitet	18
5.5	Sensitivitetsanalyser	19
5.5.1	Deterministiske univariate sensitivitetsanalyser:	19
5.5.2	Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser	21
6	Vurdering av klinisk dokumentasjon og legemiddeløkonomisk analyse	25
6.1	Klinisk dokumentasjon av pramipexol	25
6.2	Legemiddeløkonomisk modell	26
6.2.1	Oversetting fra IRLS-skår til EQ-5D	26
6.2.2	Frafall fra behandling med en dopaminagonist	28
6.2.3	Anslag over antall legebesøk	29
6.2.4	Bivirkninger	30
6.2.5	Andre kommentarer	31
7	Vurdering av refusjon for RLS	31
7.1	Manglende sykdomspunkt for RLS	31
7.2	Er RLS en alvorlig sykdom?	32
7.3	Andre forhold av betydning for refusjonsvurderingen – Fordelingen av helsegevinsten	33
7.4	Aktuelle vilkår for refusjon	35
7.5	Valg av refusjonsordning	36
8	Referanser	38

2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Boehringer Ingelheim Norway KS	
Preparat:	Sifrol	
Virkestoff:	Pramipexol	
Indikasjon:	Symptomatisk behandling ved moderat til alvorlig idiopatisk restless legs syndrom i doser opp til 0,54 mg base (0,75 mg salt)	
ATC-nr:	N04BC05	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2007-02-08
	Opphold i saksbehandlingen:	2007-03-30 – 2007-04-20 2007-06-18 – 2007-07-09 2007-09-05 – 2007-10-25
	Møte i Blåreseptnemnda:	2007-05-24
	Innstilling sendt til Helsedepartementet:	2007-11-19
	Saksbehandlingstid:	185 dager

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Restless Legs Syndrom (RLS) – rastløse eller urolige bein på norsk – er en nevrologisk lidelse som karakteriseres ved et sterkt ubehag i leggene som opptrer i hvile, oftest om kvelden og natten, og som forsvinner ved bevegelse.

Graden av RLS varierer mellom pasienter. I milde former har pasienten symptomer bare av og til og livskvaliteten påvirkes i liten grad. I mer alvorlige tilfeller, opptrer symptomene flere ganger i uken og medfører søvnforstyrrelse og redusert fungering på dagtid. Det er vist at ca. 80 % av pasientene har periodiske beinbevegelser under søvn. Dette syndromet karakteriseres av gjentatte, stereotype bevegelser med ekstensjon av stortåen i kombinasjon med fleksjon i ankler og knær.

3.1.1 *Etiologi*

RLS kan være idiopatisk eller forekomme sekundært til medisinsk behandling eller andre sykdommer og tilstander som graviditet, jernmangelanemi, nyresvikt, diabetes, nevropati og revmatoid artritt. Det er holdepunkter for at det dopaminerge systemet, særlig det striatonigrale, er involvert ved idiopatisk RLS.

3.1.2 *Diagnostisering*

International Restless Legs Syndrome Study Group har definert fire diagnostiske kriterier som skal være oppfylt for RLS (tabell 1). En rekke kliniske trekk kan støtte diagnosen.

Tabell 1. Diagnostiske kriterier for RLS

Obligatoriske kriterier:

1. Et påtrengende behov for å bevege beina, vanligvis ledsaget av ubehagelige følelser i beina
2. Symptomene forverres ved hvile og inaktivitet
3. Symptomene opphører helt eller delvis ved bevegelse av beina
4. Symptomene forverres om kvelden eller natten

Kliniske trekk til støtte for diagnosen:

1. Andre i familien har rastløse bein
2. God respons på behandling med dopaminerge preparater
3. Periodiske beinbevegelser under søvn eller i våken tilstand
4. Vanligvis kronisk forløp
5. Søvnproblemer
6. Normal generell og neurologisk status ved den primære formen.

3.1.3 Vurdering av alvorlighetsgrad – IRLS-skalaen

RLS symptomene graderes ved hjelp av ”International Restless Legs Syndrome Rating Scale”. IRLS-skalaen består av 10 spørsmål relatert til symptomene og deres påvirkning på søvn, humør og funksjonsnivå. For hvert spørsmål gis det poeng fra 0 til 4 avhengig av hva pasienten svarer, der 4 poeng beskriver den verst tenkelige situasjon og 0 poeng den best tenkelige. Når poengene legges sammen, kan summen være maksimalt 40 poeng.

RLS-symptomene graderes på følgende måte:

31-40 poeng	=	Meget sterke
21-30 poeng	=	Sterke
11-20 poeng	=	Moderate
1-10 poeng	=	Svake
0 poeng	=	Ingen

3.1.4 Forekomst

RLS synes å være kronisk og debuterer ofte før 20 års-alderen. Forekomsten øker med alder, og forekommer hyppigere hos kvinner enn hos menn.

I søknaden brukes prevalenstall fra RLS Epidemiology, Symptoms and Treatment (REST) studien der 16 202 personer ble intervjuet i USA, Frankrike, Tyskland, Italia, Spania og Storbritannia¹. I denne studien oppfylte 7,2 % av respondentene alle de fire diagnostiske kriteriene for RLS. Bjorvatn et al har gjort en prevalensstudie i Norge og Danmark². Denne viste en prevalens på 14,3 % i Norge. Av disse hadde 3,1 % meget sterke symptomer i henhold til IRLS-skalaen, 11,6 % sterke symptomer, 33,7 % moderate symptomer og 44,8 % svake symptomer.

En rekke andre tilstander kan ligne RLS, men krever annen utredning eller behandling. RLS er antakelig både underdiagnostisert og ofte feildiagnostisert.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Behandling av RLS er symptomatisk, og omfatter både ikke-medikamentelle og medikamentell tiltak.

En eventuell primær årsak til RLS, for eksempel jernmangelanemi, bør identifiseres og behandles. Medikamenter som kan forårsake RLS, bør om mulig seponeres. Det bør gis generelle råd om søvnhygieniske tiltak. Samtidig bør pasienten rådes til å unngå kaffe, nikotin og alkohol.

Det finnes i dag to legemidler på det norske markedet som har RLS som godkjent indikasjon: pramipexol (Sifrol) og ropinirol (Adartrel). De er begge dopaminagonister. Inntil disse kom på markedet våren 2006, har pasientgruppen stått uten godkjent behandling. Levodopa og andre dopaminerge legemidler har vært brukt. Et vanlig problem hos pasienter som behandles med Levodopa er forsterkning ("augmentation"), dvs at pasienten opplever økte symptomer som melder seg tidligere på dagen og at symptomene også kan spres til andre ekstremiteter. Andre legemidler som er brukt ved RLS er opioidanalgetika, benzodiazepiner og antiepileptika som karbamazepin, valproat og gabapentin.

4 Behandling med pramipexol (Sifrol)

4.1 Innledning

4.1.1 Indikasjon

Pramipexol har vært på markedet siden 1997 som et antiparkinsonmiddel. I april 2006 fikk pramipexol godkjent en ny indikasjon:

Symptomatisk behandling ved moderat til alvorlig idiopatisk restless legs syndrom i doser opp til 0,54 mg base (0,75 mg salt).

4.1.2 Virkningsmekanisme

Pramipexol er en dopaminagonist. Virkningsmekanismen ved RLS er ukjent.

Nevrofarmakologiske funn tyder primært på at det dopaminerge systemet er involvert.

4.1.3 Pasientgrunnlag

For pramipexol søkes det om refusjon for pasienter med idiopatisk RLS som har symptomer minst to ganger ukentlig og med en betydelig negativ innvirkning på livskvalitet. Søker mener at dette tilsvarer at pasientens IRLS-skår er over 20. Det søkes altså om refusjon for en mer begrenset pasientgruppe enn den som er dekket av indikasjonen.

I REST-studien¹ rapporterte 2,7 % av respondentene moderate til meget sterke symptomer minst to ganger ukentlig, som sammenfaller med det bruksområdet det søkes refusjon for. Ifølge tallene fra Bjorvatn et al², er prevalensen av sterke og meget sterke symptomer (IRLS-skår >20) 2,1 %.

4.1.4 Dosering

Pramipexol doseres generelt lavere ved RLS enn ved Parkinsons sykdom. Anbefalt startdose er 0,088 mg base (0,125 mg salt) en gang daglig, 2-3 timer før sengetid. Hos pasienter som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes hver 4.-7. dag til maksimalt 0,54 mg base (0,75 mg salt) pr. dag.

4.2 Effektstudier – design og resultater

4.2.1 Effektmål

I studiene er følgende instrumenter for måling av forbedring av RLS symptomer benyttet som primærendepunkter:

- *IRLS-skår*: se kapittel 3.1.3
- *CGI-I respondere*: Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) skalaen brukes av legen til å vurdere endring i pasientens sykdomstilstand, og består av 7 trinn fra veldig mye bedret (1 poeng) til veldig mye verre (7 poeng). CGI-I respondere er definert som pasienter med en skår på 1 eller 2 poeng.
- *PLM (Periodic Limb Movement) Index*: Periodiske beinbevegelser per time når pasienten ligger til sengs målt ved hjelp av polysomnografi.

4.2.2 Effektstudier

Effekten av pramipexol er vurdert i fire placebo-kontrollerte kliniske studier hos ca. 1000 pasienter med moderat til svært alvorlig idiopatisk restless legs syndrom (tabell 2).

Inklusjonskriteriene var lik i de fire studiene: voksne 18-80 år, diagnose idiopatisk RLS, IRLS-skår > 15 og symptomer minst 2-3 dager ukentlig i løpet av de siste 3 måneder. To studier hadde fast dosering og to studier fleksibel dosering. Studielengden var fra 3-12 uker for dobbeltblindet fase og opp til 46 uker åpen fase. Dosen pramipexol salt varierte fra 0.125 mg til 0.75 mg daglig, og ble tatt 2-3 timer før sengetid.

Det primære endepunktet i tre av studiene var endring i IRLS-skår fra baseline. I tillegg ble pasientene evaluert i henhold til CGI-I skalaen. Det siste studiet hadde endring i PLM Index når pasienten ligger til sengs som det primære endepunktet.

Tabell 2. Effektstudier pramipexol – design og resultater

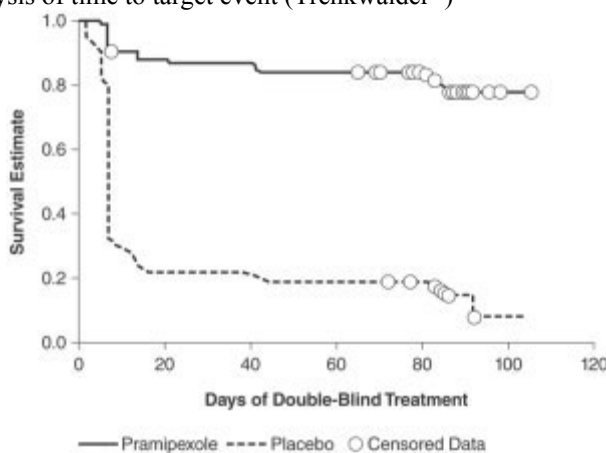
Studie	Antall pasienter	Design	Resultater (primærendepunkt)																																																
248.515 Partinen ³ (Finland)	109	<u>Periode 1:</u> Dobbelblindet 3 uker Fast dose Wash-out: 1 uke <u>Periode 2:</u> Åpen 26 uker Fleksibel dose	<u>Periode 1:</u> PLM index: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PPX 0.125</th> <th>PPX 0.25</th> <th>PPX 0.5</th> <th>PPX 0.75</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>54,3</td> <td>41,3</td> <td>42,5</td> <td>40,1</td> <td>55,9</td> </tr> <tr> <td>3 uker</td> <td>13,2</td> <td>6,5</td> <td>8,9</td> <td>9,2</td> <td>47,4</td> </tr> </tbody> </table> <u>Periode 2:</u> OL PPX (n=96): Endring i IRLS-skår fra baseline -16,8		PPX 0.125	PPX 0.25	PPX 0.5	PPX 0.75	Placebo	Baseline	54,3	41,3	42,5	40,1	55,9	3 uker	13,2	6,5	8,9	9,2	47,4																														
	PPX 0.125	PPX 0.25	PPX 0.5	PPX 0.75	Placebo																																														
Baseline	54,3	41,3	42,5	40,1	55,9																																														
3 uker	13,2	6,5	8,9	9,2	47,4																																														
248.520 Oertel ⁴ (Europa)	345	<u>Periode 1:</u> Dobbelblindet 6 uker Fleksibel dose <u>Periode 2:</u> Dobbelblindet eller åpen 46 uker	<u>Periode 1:</u> IRLS-skår: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline</th> <th>6 uker</th> <th>Differanse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PPX</td> <td>24.7</td> <td>-12.3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>24.9</td> <td>-5.7</td> <td>-6.6</td> </tr> </tbody> </table> CGI-I respondere: PPX: 62.9 % Placebo: 32.5 % Differanse + 30.4 % <u>Periode 2:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IRLS-skår:</th> <th>CGI-I respondere:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DB Placebo (n=35)</td> <td>-16</td> <td>97.1 % → 89.7 %</td> </tr> <tr> <td>DB PPX (n=142)</td> <td>-14.8</td> <td>97.9 % → 90.3 %</td> </tr> <tr> <td>OL PPX (n= 142)</td> <td>-10.3</td> <td>3.8 % → 67.7 %</td> </tr> </tbody> </table>		Baseline	6 uker	Differanse	PPX	24.7	-12.3		Placebo	24.9	-5.7	-6.6		IRLS-skår:	CGI-I respondere:	DB Placebo (n=35)	-16	97.1 % → 89.7 %	DB PPX (n=142)	-14.8	97.9 % → 90.3 %	OL PPX (n= 142)	-10.3	3.8 % → 67.7 %																								
	Baseline	6 uker	Differanse																																																
PPX	24.7	-12.3																																																	
Placebo	24.9	-5.7	-6.6																																																
	IRLS-skår:	CGI-I respondere:																																																	
DB Placebo (n=35)	-16	97.1 % → 89.7 %																																																	
DB PPX (n=142)	-14.8	97.9 % → 90.3 %																																																	
OL PPX (n= 142)	-10.3	3.8 % → 67.7 %																																																	
248.543 Winkelman ⁵ (USA)	344	Dobbelblindet 12 uker Fast dose	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PPX 0.25</th> <th>PPX 0.5</th> <th>PPX 0.75</th> <th>PPX total</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IRLS-skår</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>23,4</td> <td>22,9</td> <td>24,1</td> <td>23,4</td> <td>23,5</td> </tr> <tr> <td>12 uker</td> <td>-12,8</td> <td>-13,8</td> <td>-14,0</td> <td>-13,5</td> <td>-9,3</td> </tr> <tr> <td>Differanse</td> <td>-3,6</td> <td>-4,6</td> <td>-4,7</td> <td>-4,3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CGI-I respondere</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>% respond.</td> <td>74,7</td> <td>67,9</td> <td>72,9</td> <td>72,0</td> <td>51,2</td> </tr> <tr> <td>Differanse</td> <td>23,5</td> <td>16,7</td> <td>21,7</td> <td>20,8</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		PPX 0.25	PPX 0.5	PPX 0.75	PPX total	Placebo	IRLS-skår						Baseline	23,4	22,9	24,1	23,4	23,5	12 uker	-12,8	-13,8	-14,0	-13,5	-9,3	Differanse	-3,6	-4,6	-4,7	-4,3		CGI-I respondere						% respond.	74,7	67,9	72,9	72,0	51,2	Differanse	23,5	16,7	21,7	20,8	
	PPX 0.25	PPX 0.5	PPX 0.75	PPX total	Placebo																																														
IRLS-skår																																																			
Baseline	23,4	22,9	24,1	23,4	23,5																																														
12 uker	-12,8	-13,8	-14,0	-13,5	-9,3																																														
Differanse	-3,6	-4,6	-4,7	-4,3																																															
CGI-I respondere																																																			
% respond.	74,7	67,9	72,9	72,0	51,2																																														
Differanse	23,5	16,7	21,7	20,8																																															
248.546 Trenkwalder ⁶ (Tyskland)	224	<u>Periode 1 (run-in):</u> Åpen 26 uker Fleksibel dose <u>Periode 2:</u> Withdrawal design Respondere fra periode 1 Dobbelblindet 12 uker Fast dose	Pasienter med markant forverring etter <u>7 dager</u> (CGI-I minst "minimally worse" og IRLS-skår > 15): <table border="1"> <tbody> <tr> <td>PPX</td> <td>6.4 %</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>68.1 %</td> </tr> </tbody> </table> Pasienter med markant forverring etter <u>84 dager</u> (CGI-I minst "minimally worse" og IRLS-skår > 15): <table border="1"> <tbody> <tr> <td>PPX</td> <td>21.8 %</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>85.5 %</td> </tr> </tbody> </table>	PPX	6.4 %	Placebo	68.1 %	PPX	21.8 %	Placebo	85.5 %																																								
PPX	6.4 %																																																		
Placebo	68.1 %																																																		
PPX	21.8 %																																																		
Placebo	85.5 %																																																		

Studiene viser en beskjeden, men signifikant forbedring av RLS-symptomer for pramipexol sammenlignet med placebo. Pramipexol viste en forbedring i IRLS-skår på 4,3 poeng i studie 248.543 og 6,6 poeng i studie 248.520. De samme studiene viste en økning i antall CGI-I respondere på henholdsvis 20,8 % og 30,4 %, når placeboeffekt er trukket fra. Når det gjelder endring i PLM Index, ses en mer markant forskjell mellom pramipexol og placebo. PLM Index ble redusert med 76-84 % i pramipexolgruppen og 15 % i placebogruppen i studie 248.515.

Langtidseffekten er evaluert i to åpne studier, i forlengelse av de dobbeltblindede studiene: 3 uker dobbeltblindet + 26 uker åpen (studie 248.515), 6 uker dobbeltblindet + 46 uker åpen (studie 248.520). Resultatene er vist i tabell 2. I tillegg er det gjort en "withdrawal"-studie etter en åpen 26 uker "run-in" periode (studie 248.546). I denne studien ble pasienter som responderte på pramipexol etter "run-in" fasen, randomisert til enten vedvarende behandling

med pramipexol eller placebo. Figuren under viser at effekten holder seg bedre for pasienter som fortsetter behandling med pramipexol enn for de pasientene som får placebo.

Figur 1: Kaplan-Meier analysis of time to target event (Trenkwalder ⁶)



Da pramipexol ble godkjent av europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) til behandling av RLS i 2006, ble det i rapporten påpekt at disse studiedesignene ikke er tilstrekkelig for å vise langtidseffekt. Boehringer Ingelheim ble derfor bedt om å utføre en oppfølgingsstudie for å evaluere langtidseffekten. En studie (6 måneder, fase IV, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fleksibel dosering 0.125-0.75 mg/dag) er derfor igangsatt i mai 2007 og endelig studierapport skal overleveres EMA 2 ½ år etter studiestart.

4.2.3 Metaanalyse

Det er ikke gjort direkte sammenligninger mellom pramipexol og ropinirol. For en indirekte sammenligning har søker derfor gjort en metaanalyse som inkluderer 2 studier for pramipexol (248.520 og 248.543) og 3 studier for ropinirol. Studiene ble identifisert ved litteratursøk og ved søk i studieregisteret til Glaxo Smith Kline. Studiene måtte oppfylle følgende kriterier for å bli inkludert i metaanalysen: randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert, idiopatisk RLS og endring i IRLS-skår som primært endepunkt. To pramipexol-studier og 9 ropinirol-studier ble ekskludert fra metaanalysen fordi de hadde et annet studiedesign eller et annet primært endepunkt.

I metaanalysen gjøres både direkte og indirekte sammenligninger. I den indirekte sammenligningen brukes en Bayesiansk tilnærming. Effektmålene er gjennomsnittlig endring i IRLS-skår fra baseline og andel CGI-I respondere.

Tabell 3: Sammenligning av ropinirol og pramipexol

	Ropinirol studier* (190, 194, 249)	Pramipexol studier (248.520, 248.543)
Antall pasienter	Ropinirol = 460 Placebo = 464	Pramipexol = 474 Placebo = 198
Endring i IRLS-skår	Ropinirol = -11.2 Placebo = -8.1	Pramipexol = -13.3 Placebo = -7.1
Endring i andel CGI-I respondere	Ropinirol = 63.1 % Placebo = 47.0 %	Pramipexol = 68.9 % Placebo = 40.6 %

* www.gsk.com: Trial Register

Den indirekte metaanalysen viste med en sannsynlighet på $\geq 95\%$ en større reduksjon i gjennomsnittlig IRLS-skår, en høyere andel CGI-I respondere og signifikant lavere insidens av kvalme, oppkast og svimmelhet for pramipexol sammenlignet med ropinirol.

Det er imidlertid få studier og dermed lite data som inngår i analysen.

4.3 Bivirkninger

Det er ikke framkommet noen nye bivirkninger av pramipexol brukt ved RLS enn de som allerede er kjent ved bruk mot Parkinsons sykdom.

De vanligst ($\geq 5\%$) rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med pramipexol ved RLS er kvalme, hodepine og utmattelse. Kvalme og utmattelse ble hyppigere rapportert hos kvinner (henholdsvis 20,8 % og 10,5 %) enn hos menn (henholdsvis 6,7 % og 7,3 %).

Rapporter fra litteraturen antyder at behandling av RLS med dopaminerge legemidler kan føre til forsterkning ("augmentation"). De kontrollerte studiene av pramipexol hos pasienter med RLS var generelt ikke av tilstrekkelig varighet til å fange opp dette fenomenet.

Som en del av den farmakologiske virkningen av dopaminagonister kan det ikke utelukkes at hallusinasjoner, ortostatisk hypotensjon og plutselig innsettende søvnepisoder kan forekomme ved bruk mot RLS.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av pramipexol (Sifrol)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søkeren benytter en kostnadseffektivitetsanalyse for å evaluere om pramipexol er kostnadseffektiv sammenlignet med to alternative behandlinger: Ingen behandling og ropinirol ved behandling av pasienter med moderat, alvorlig og meget alvorlig RLS, i tre alternative horisonter: 1 år, 3 år og 5 år.

Metoden brukt i analysen er en Markov modell, der det naturlige forløpet av sykdommen over tid modelleres for de forskjellige behandlingsarmene. Helsetilstandene som beskriver forløpet er basert på en modifisert versjon av IRLS-skår:

- "Ingen RLS" betyr et skår på 0 poeng i IRLS-skalaen,
- "Mild RLS" mellom 1 og 14 poeng,
- "Moderat RLS" mellom 15 og 24 poeng,
- "Alvorlig RLS" mellom 25 og 34 poeng,
- "Meget alvorlig RLS" mellom 35 og 40 poeng, og
- "Død".

Overgang mellom tilstander er bestemt av overgangssannsynlighetene, dvs. sannsynlighetene for at en pasient opplever en overgang fra en tilstand til en annen i løpet av en syklus. Søkeren antar at en syklus har en varighet på 3 måneder i de første 6 måneder, og på 6 måneder deretter, en antagelse som baseres på samtaler med kliniske eksperter og på at studiens resultater ikke viser til tilfeller av multiple overganger i løpet av 3 måneder. Dette betyr at det første året er delt opp i tre sykluser, mens de resterende årene er delt opp i to sykluser. Videre

tas den såkalte half cycle correction i bruk, dvs. at overgangen inntreffer på midten av syklusen i stedet for på slutten, slik det ofte antas.

Helsetilstandene i Markov modellen har tilknyttet forskjellige verdier for kostnader og helseeffekter per pasient og per syklus. For å beregne kostnader og effekter per behandlingsarm og per syklus multipliseres disse verdiene med andelen pasienter som opplever helsetilstanden. Den diskonterte summen av disse over tidshorisonten (på 1, 3 eller 5 år) gir totale kostnader og helseeffekter per pasient og per behandlingsarm.

I modellen har pasientgruppene de følgende karakteristika ved starten av behandlingen:

- En gjennomsnittlig alder på 64 år;
- en andel kvinner på 66 %;
- Av populasjonen lider 21 % av pasientene av moderat RLS, 61 % av alvorlig RLS og 18 % av meget alvorlig RLS.

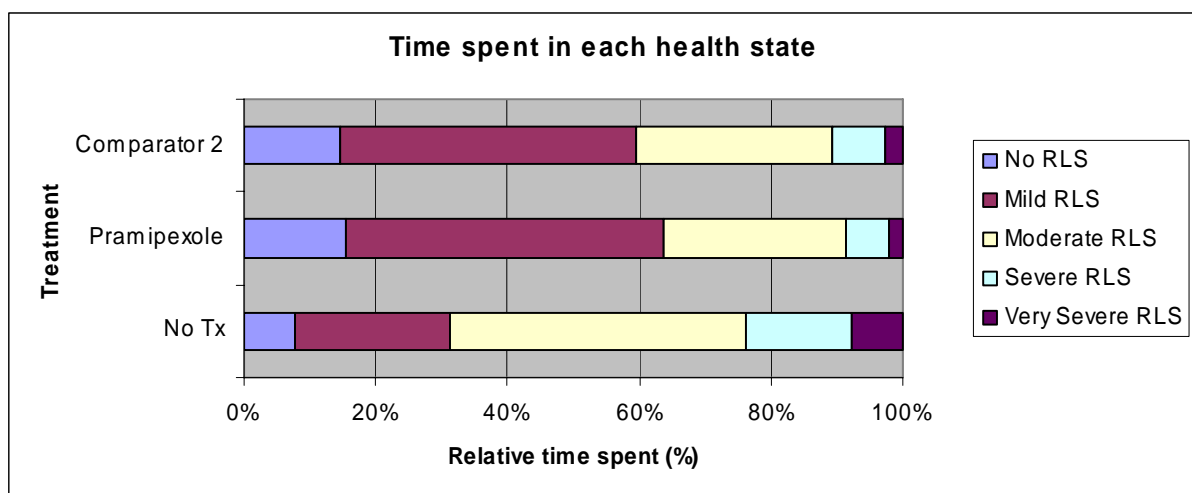
Ingen pasienter er tilstandene ”Ingen RLS” og ”Mild RLS” i utgangspunktet. Dermed finnes det pasienter i disse tilstandene kun fra og med den andre syklusen, dvs. etter at en overgang fra de tre andre tilstandene har inntruffet.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

5.2.1 Overgangssannsynligheter

Helseeffekten ved behandling med dopaminagonister (pramipexol eller ropinirol) tas med i modellen som en endring i overgangssannsynlighetene. Pasientene som får dopaminagonister har lavere sannsynlighet enn de som får placebo til å oppleve overganger til de mest alvorlige RLS-tilstandene (moderat, alvorlig og meget alvorlig RLS). Dermed tilbringer pramipexol- og ropinirol-pasientene mindre tid i disse tilstandene, hvor behandlingkostnadene er høyest og livskvaliteten lavest. Figuren under er hentet fra søknaden og viser den gjennomsnittlige andelen av tid i hver helsetilstand for hver pasientgruppe med en 3-års horisont:

Figur 2: Gjennomsnittlig tid i hver helsetilstand for hver pasientgruppe (3 års horisont).



Overgangssannsynlighetene for pasientene i pramipexol-gruppen beregnes med utgangspunkt i resultatene fra 520-studien. Eksempelvis er sannsynligheten for at en pasient opplever en overgang fra ”Ingen RLS” til ”Moderat RLS” i den 2. syklusen lik antallet pasienter som faktisk opplevde dette i studien, delt på antallet pasienter som befant seg i ”Ingen RLS”-tilstanden ved starten av den 2. syklusen.

Overgangssannsynlighetene for pasientene i placebo-gruppen beregnes på en indirekte måte ut fra den relative effekten av placebo mot pramipexol, pga. mangel på tilstrekkelig data fra 520-studien (kun 35 pasienter fikk placebo-behandling i de 52 ukene studien varte).

Overgangssannsynlighetene for pasientene i ropinirol-gruppen antas å være de samme som for pramipexol, til tross for at resultatene fra en metaanalyse (jfr. 4.2.3) støtter hypotesen om at pramipexol antageligvis har bedre effekt enn ropinirol. Denne antagelsen anses som konservativ av Legemiddelverket fordi det sannsynligvis går i pramipexols disfavør. Fordelen til pramipexol fremfor ropinirol reduseres da til at flere pasienter tåler behandlingen i den første syklusen (de tre første månedene), slik at færre pasienter seponerer behandlingen og kan høste alle helsegevinstene ved behandling.

Videre antas det i modellen at hver pasient som ikke tåler behandling med en dopaminagonist, ikke får noen behandling, som f. eks. behandling med den andre dopaminagonisten. Dette betyr at i gjennomsnitt vil flere ropinirol-pasienter enn pramipexol-pasienter ha de samme overgangssannsynlighetene som pasientene som ikke får behandling. Deres overgangssannsynlighet fra de minste til de mest alvorlige helsetilstandene blir dermed høyere enn i pramipexol gruppen under en stor del av den betraktede tidshorisonten.

5.2.2. ”Utility”-verdier

Markov-modellen beregner effekten for hver behandlingsarm i både antall opplevde symptomfrie måneder og antall vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) etter ett, tre eller fem år. QALY er i motsetning til antall symptomfrie måneder, et preferansebasert effektmål som sier noe om pasientens verdsetting av helsegevinsten ved behandling. I tillegg er helsegevinster målt i QALY sammenlignbare med gevinster ved andre behandlinger. Derfor vil Legemiddelverket se på og betrakte effektresultatene målt i QALY.

For å tallfeste ”utility”-verdiene til de forskjellige IRLS-helsetilstandene har søkeren benyttet en algoritme for å overføre IRLS-skår til skår i EQ-5D. Algoritmen bygger på vurderingene til et ekspertpanel bestående av sju britiske leger (heretter kalt Delphi-panelet, etter den metoden som ble brukt for å innhente ekspertenes meninger). Disse legene, alle utnevnt av Boehringer Ingelheim selv, fikk tilsendt et spørreskjema der de ble bedt om å angi sin mening om hvilke dimensjoner og nivå i IRLS-skår som tilsvarer dimensjonene og nivåene i EQ-5D. Etter å ha samlet inn svarene ble panelet bedt om å fylle ut det samme spørreskjemaet på nytt, denne gangen etter å ha sett det de andre panelmedlemmene hadde svart under den første runden. Dette var gjort med henblikk på å redusere resultatspennet mellom ekspertenes svar, slik at det kunne oppnås en slags konsensus. Tabellen under er hentet fra søknaden og viser konsensus til ekspertene.

Tabell 4: Overføring av IRLS-skala til EQ-5D

IRLS question		IRLS response level					EQ5D Domain
Item	Descriptor	0	1	2	3	4	
		EQ5D level for mapping					
1	Discomfort	1	2	2	3	3	Pain/ Discomfort
2	Need to move	1	2	2	3	3	Pain/ Discomfort
3	Relief from moving	1	1	2	2	3	Pain/ Discomfort
4	Sleep disturbance	1	2	2	3	3	Usual Activities
5	Day time sleepiness	1	2	2	3	3	Usual Activities
6	Overall severity	1	2	2	3	3	Pain/ Discomfort
7	Frequency	1	2	2	3	3	Pain/ Discomfort
8	Symptom severity	1	2	2	3	3	Pain/ Discomfort
9	Usual Activity	1	2	2	3	3	Usual Activities
10	Mood	1	2	2	3	3	Anxiety/ Depression

Eksempelvis overføres dimensjonen ”Discomfort” i IRLS-skalaen til dimensjonen ”Pain/Discomfort” i EQ-5D på følgende måte:

- en skår på 0 i IRLS-skalaen anses å være tilsvarende en skår på 1 i EQ-5D;
- en skår på 1 og 2 i IRLS-skalaen tilsvarer en skår på 2 i EQ-5D;
- til slutt, en skår på 3 og 4 i IRLS-skalaen tilsvarer en skår på 3 i EQ-5D.

Man ser i tabellen over at i overføringen benyttes bare 3 av de 5 dimensjonene i EQ-5D, nemlig ”Pain/Discomfort”, ”Usual Activities” og ”Anxiety/Depression”. Dimensjonene ”Mobility” og ”Self-Care” benyttes ikke (skår på disse dimensjonene er satt lik 1 for alle pasientene).

For å finne skåret i en EQ-5D-dimensjon brukes den høyeste skåren av alle IRLS-dimensjonene som tilsvarer den aktuelle dimensjonen i EQ-5D (dvs. at skåren til IRLS-dimensjonen som viser høyest alvorlighetsgrad er den som bestemmer skåren på EQ-5D).

Modellen er bygd opp slik at man også kan få kostnadseffektivitetsresultater ved å benytte ”utility”-verdiene angitt av en gruppe på 90 RLS-pasienter, eller ”utility”-verdiene hentet fra en av to tidligere publiserte alternative algoritmer for overføring av IRLS-skår til EQ-5D-skår^{7 8}. I disse to algoritmene er dimensjonene ”Mobility” og ”Self-Care” i EQ-5D heller ikke tatt i bruk.

Tabell 5 viser ”utility”-verdiene for hver enkelt IRLS-helsetilstand ifølge de forskjellige algoritmene søkeren har inkludert i søknaden. ”Utility”-verdiene i ”base case” er Delphi-panelets.

Tabell 5: ”Utility”-verdier utregnet ved hjelp av forskjellige algoritmer

	Delphi panel	Patient survey	George et al ⁷	Lofthus et al ⁸
No RLS symptoms	0,93	0,93	1,00	1,00
Mild RLS	0,90	0,90	0,60	0,61
Moderate RLS	0,84	0,69	0,26	0,24
Severe RLS	0,70	0,41	0,16	0,04
Very severe RLS	0,50	0,11	0,06	-0,06

Tabell 6 viser antallet kvalitetsjusterte leveår pasientene opplever i de forskjellige behandlingsarmene, etter tre års behandling:

Tabell 6: QALY-gevinsten ved 3-års behandling med pramipexol/ropinirol

	QALY	Inkrementell QALY (Behandling vs. placebo)
No treatment	1,546	
Ropinirole	1,674	0,128
Pramipexole	1,694	0,148

Sammenlignet med placebo, opplever pramipexol-pasienter en helsegevinst på 0,148 QALY, noe som er 0,020 QALY høyere enn for ropinirol-pasienter.

5.3 Modellens kostnadsperspektiv

Søkeren tar samfunnets perspektiv ved beregningen av kostnadene, dvs. at alle relevante samfunnsøkonomiske kostnader for helseforetakene, staten, pasientene, osv for hvert behandlingsalternativ er tatt med. Overføringer mellom aktører regnes dermed ikke som kostnader fordi de ikke fanger opp samfunnets økonomiske oppofring ved ressursbruk.

5.4 Kostnader

De totale kostnadene per pasient per syklus for hver behandlingsarm er lik summen av kostnadene til hver helsetilstand multiplisert med andel pasienter som opplever denne tilstanden. De totale kostnadene per pasient for hver behandlingsarm over den betraktete tidshorisonten (ett, tre eller fem år), er lik summen av de diskonterte kostnadene per syklus.

Kostnadene diskonteres med en årlig rate på 4 %, i overensstemmelse med Finansdepartementets anbefalinger⁹.

5.4.1 Direkte kostnader

Som direkte kostnader inkluderes:

- Legemiddelkostnader (behandling med pramipexol/ropinirol)
- Legebesøk
- Legemiddelkostnader forbundet med behandling av bivirkninger

5.4.1.1 Legemiddelkostnader

Tabellen under viser legemiddelkostnadene for pramipexol og ropinirol.

Tabell 7. Legemiddelkostnader

	Pramipexole (doses in salt formulation)	Ropinirole
Cost initial three months	787,36 NOK	682,07 NOK
Cost subsequent three month periods	865,87 NOK	733,29 NOK

De gjennomsnittlige dosene og legemiddelkostnadene for begge armer er lavere i den første syklusen på grunn av opptitrering.

5.4.1.2 Legebesøk

Boehringer Ingelheim har i modellen brukt følgende anslag over antall legebesøk per pasient, basert på eksperteruttalelser:

Tabell 8: Forbruk av helsetjeneter

		0-3 måneder			Hver påfølgende 3-måneders periode		
		Fastlege	Nevrolog	Psykiater	Fastlege	Nevrolog	Psykiater
No RLS	Pramipexol	1	0	0	1	0	0
	Ropinirol	1	0	0	1	0	0
	Ingen beh.	1	0	0	1	0	0
Mild RLS	Pramipexol	1	0	0	1	0	0
	Ropinirol	1	0	0	1	0	0
	Ingen beh.	1	0	0	1	0	0
Moderat RLS	Pramipexol	0	4	0	2	1	0
	Ropinirol	0	7	0	2	1	0
	Ingen beh.	0	2	0	2	1	0
Alvorlig RLS	Pramipexol	0	4	0	3	2	0
	Ropinirol	0	7	0	3	2	0
	Ingen beh.	0	2	0	3	2	0
Meget alvorlig RLS	Pramipexol	0	4	0.25	1	3	0.25
	Ropinirol	0	7	0.25	1	3	0.25
	Ingen beh.	0	2	0.25	1	3	0.25

Nevrolog besøkes når pasienter er i opptitreringsfasen med dopaminagonister og for oppfølging. Behovet for å besøke fastlege er hovedsakelig forbundet med oppfølging. Besøkene til psykiater er antatt å være nødvendige for en del av pasientene med meget alvorlig RLS pga stemningsforstyrrelser.

Pasienter som opplever en overgang til "No RLS" er antatt å fortsette legemiddelbehandlingen og besøke legen én gang per syklus for oppfølging. Det samme gjelder for pasientene i tilstanden "Mild RLS". Pasientene i de 3 resterende tilstandene er

imidlertid antatt å bruke helsetjenester mye oftere. Eksempelvis vil en pramipexol-pasient med alvorlig RLS besøke nevrologen fire ganger for opptitrering, og 2 ganger hver påfølgende tremåneders-periode.

Man ser i tabellen at etter de første tre månedene er det ingen forskjell i ressursbruk mellom pasienter med moderat, alvorlig og meget alvorlig RLS. Imidlertid er bildet et helt annet de første tre månedene. Da har ropinirol-pasientene behov for flere besøk til nevrolog enn pramipexol- og placebo-pasientene. Dette begrunnes med at ropinirol opptitreres opptil fem ganger mot fire for pramipexol, pluss at to besøk ekstra er nødvendige for å vurdere om dosen må opptitreres enda mer (totalt sju ganger mot fire for pramipexol). Placebo-pasientene besøker nevrolog 2 ganger per syklus for oppfølging.

Ifølge søkerens beregninger er enhetskostnaden for et besøk til fastlegen 400 kr; enhetskostnaden for et besøk til nevrolog er 806 kr; og enhetskostnaden for et besøk til psykiater er 1 182 kr. Disse enhetskostnadene er høyere enn pasientenes egenbetalinger (takster), fordi disse egenbetalingene ikke dekker alle kostnadene tilknyttet ytelsen av helsetjenesten.

5.4.1.3 Behandling av bivirkningene

For hver bivirkning beregnes det kostnader til ett fastlegebesøk og til ett eller flere legemidler for å behandle bivirkningen, se tabell 9.

Tabell 9: Legemiddelbehandling av bivirkninger

Adverse event							
Nausea	Dizziness	Vomiting	Oedema	Headache	Fatigue	Stomach disturbance	Sleep disturbance
Metoclopramide 20 mg 45 doses	Meclozine 25 mg 30 doses	Metoclopramide 20 mg 45 doses	Burinex 1 mg 90 doses	Ibuprofene 200 mg 210 doses	Multi Vitamins 1 mg 30 doses	Proton Pump Inh. 20 mg 42 doses	Stilnoct 10 mg 30 doses
			Spirinolactone 150 mg 30 doses	Paracetamol 500 mg 120 doses		Zantac 300 mg 42 doses	Zopilcone 7,5 mg 30 doses
							Nitrazepam 5 mg 45 doses

Pramipexol og ropinirol antas å ha forskjellige bivirkningsprofiler, i den forstand at flest bivirkninger oppleves av ropinirol-pasientene. Dette fører til høyere behandlingstkostnader knyttet til bivirkninger for ropinirol-pasientene.

5.4.2 Indirekte kostnader

Pasienter med moderat, alvorlig og meget alvorlig RLS opplever ofte søvnforstyrrelser, noe som kan medføre redusert produktivitet. Kostnader forbundet med produksjonstap kan være betydelig for enkelte pasienter og samfunnet kunne oppnå en gevinst ved å behandle dem riktig.

Disse plagene kan også ha en negativ innvirkning på pasientenes familie- og sosiale liv, slik at en vellykket behandling også kan føre til livskvalitetsgevinster for deres nærmeste.

Det finnes imidlertid for lite forskning på disse forholdene, slik at ethvert anslag ville være beheftet med stor usikkert. Firmaet har derfor valgt å ikke ta disse eventuelle kostnadsbesparelsene med i analysen.

5.4.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer:

Totale kostnader per pasient i "base-case" (behandling over tre år) er følgende:

Tabell 10: Kostnader etter tre års behandling.

Resource type	Cost (NOK)		
	Pramipexol	No treatment	Incremental
Study drug	8 032	0	8 032
Health state management	12 146	17 349	-5 203
Adverse events	247	0	247
Total	20 426	17 349	3 076

Resource type	Cost (NOK)		
	Ropinirol	No treatment	Incremental
Study drug	5 987	0	5 987
Health state management	14 467	17 349	-2 882
Adverse events	483	0	483
Total	20 937	17 349	3 588

Resource type	Cost (NOK)		
	Pramipexol	Ropinirol	Incremental
Study drug	8032	5987	2 045
Health state management	12146	14467	-2 321
Adverse events	247	483	-236
Total	20 426	20 937	-512

Modellens resultater viser at de høyere legemiddelkostnadene ved behandling med dopaminagonister (både direkte behandlingkostnader og bivirkningskostnader) sammenlignet med ingen behandling, delvis er dekket av innsparingene som følger av et mindre behov for oppfølging hos fastlege og hos spesialist (nevrolog og psykiater). Grunnen til det er at pasienter som får dopaminagonister i gjennomsnitt opplever de alvorligste RLS-tilstandene sjeldnere, og at nettopp disse tilstandene er de mest krevende og dyreste å behandle.

Når det gjelder sammenligningen mellom dopaminagonistene, viser modellens resultater at ropinirol medfører større totale kostnader enn pramipexol. Grunnene til det er ifølge søkeren at behandling med ropinirol har en mer krevende opptitrering i de første tre månedene (dvs.

flere besøk til nevrolog); og at ropinirol har en mindre gunstig bivirkningsprofil enn pramipexol, slik at det blir nødvendig med en tettere oppfølging av fastlege og mer legemiddelbehandling av bivirkningene.

5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Kostnads- og effektdata til hvert av behandlingsalternativene er benyttet for å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten (ICER) til to forskjellige behandlingspar: pramipexol vs. ingen behandling og pramipexol vs. ropinirol. Legemiddelverket har benyttet disse dataene til også å beregne ICER for ropinirol vs. ingen behandling.

Disse ratene informerer om kostnaden som trengs for å oppnå en enhetsøkning i effektmålet man benytter (QALY, LYG, sykdomsspesifikke effektmål, osv) ved bruk av det relevante legemidlet.

Søkeren benyttet to forskjellige effektmål, nemlig: QALY (Quality-adjusted Life-years) og antall symptomfrie måneder. Som nevnt i avsnitt 5.2.2, vil Legemiddelverket kun betrakte effektresultatene målt i QALY. I tabellen under vises kostnadene per vunnet QALY for en tidshorisont på 3 år:

Tabell 11: ICER per vunne QALY etter tre års behandling.

	Cost (NOK)	Incremental Cost (NOK)	QALY	Incremental QALY	Increm. cost per QALY (NOK)
Pramipexol vs. No treatment					
No treatment	17 349		1,546		
Pramipexol	20 426	3 077	1,694	0,148	20 790

Ropinirol vs. No treatment					
No treatment	17 349		1,546		
Ropinirol	20 937	3 588	1,674	0,128	28 031

Pramipexol vs. Ropinirol					
Ropinirol	20 937		1,674		
Pramipexol	20 426	-511	1,694	0,019	Pramipexol dominant

I ”base-case”-scenariet er kostnaden for å oppnå en gevinst på én QALY ved behandling med en dopaminagonist sammenlignet med ingen behandling svært gunstig: 20 839 kr. per QALY for pramipexol og 28 031 kr. per QALY for ropinirol.

Når det gjelder sammenligningen mellom dopaminagonistene, ser man at behandlingene er relativt like. Selv om pramipexol er dominant i forhold til ropinirol (det medfører både lavere kostnader og høyere effekt), er effektforskjellen nær null (0,019 QALY). Dermed kan små endringer i effekt og kostnader (i form av en fortegnsendring, f.eks.) føre til vesentlige endringer i ratens verdi.

5.5 Sensitivitetsanalyser

Resultatene av en helseøkonomisk analyse er som regel basert på mange forutsetninger og variabler. En del av disse vil være usikre. Derfor er det viktig å teste hvordan endrede forutsetninger og endrede verdier av variablene påvirker resultatet.

Søkeren har foretatt flere sensitivitetsanalyser, både deterministiske univariate og probabilistiske multivariate, for behandlingsparene pramipexol vs. placebo og pramipexol vs. ropinirol.

5.5.1 Deterministiske univariate sensitivitetsanalyser:

I denne typen analyser endres én variabel eller forutsetning om gangen og resultatene rapporteres fortløpende.

Tabellen nedenfor viser de variablene i pramipexol vs. placebo-analysen som ble gjenstand for deterministiske univariate sensitivitetsanalyser, og hvilket utslag disse enkelte endringene hadde på den inkrementelle effekten, de inkrementelle kostnadene og den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten (ICER).

Tabell 12: Resultater for univariate sensitivitetsanalyser – Pramipexol vs. ingen behandling

Variable change	Incremental Cost (NOK)	Incremental QALYs	Incremental cost per QALY (NOK/QALY)
Basecase	3 077	0,148	20 839
Model duration 1 year	2 247	0,046	48 643
Model duration 5 years	3 819	0,238	16 019
Discount rates 0%	3 127	0,154	20 336
Discount rates 2%	3 101	0,151	20 589
Discount rates 6%	3 054	0,145	21 085
Utility values +10%	3 077	0,159	19 355
Utility values -10%	3 077	0,130	23 656
Utilities – patient survey	3 077	0,346	8 889
Utilities – George et al (2004) algorithm	3077	0,441	6 981
Utilities – Loftus et al (2004) algorithm	3 077	0,506	6 080
Health state costs +20%	2036	0,148	13 792
Health state costs -20%	4 117	0,148	27 886
Reason for discontinuation (lack of efficacy and AEs)	3 455	0,156	22 126
AEs frequency +20%	3 126	0,148	21 174
AEs frequency -20%	3 027	0,148	20 503

Det som har mest positiv innvirkning på kostnadseffektiviteten til pramipexol vs. placebo (dvs. det som reduserte ICER-verdien mest) er bruk av ”utility”-verdiene fra studien til Lofthus et al. (2004) fordi den oppnådde effekten i dette tilfellet er vesentlig høyere enn i ”base-case” (0,506 vunne QALY mot 0,148). Den inkrementelle kostnaden per QALY er i dette tilfellet 6080 kr.

Det som har mest negativ innvirkning på kostnadseffektiviteten til pramipexol vs. placebo (dvs. det som gjorde at ICER-verdien økte mest) er reduksjon i behandlingens varighet fra tre til ett år, til tross for at kostnadene er lavere enn i ”base-case”. Dette skyldes antageligvis at ett år ikke er lang nok tid for å fullt ut høste effektgevinsten ved behandlingen (0,046 vunne QALY mot 0,148 QALY). Den inkrementelle kostnaden per QALY er i dette tilfellet 48 643 kr.

Mer generelt ser man at resultatene i denne analysen støtter hypotesen om at pramipexol er kostnadseffektivt sammenlignet med ingen behandling.

Når det gjelder den univariate sensitivitetsanalysen av pramipexol vs. ropinirol, viser tabellen nedenfor resultatene:

Tabell 13: Resultater for univariate sensitivitetsanalyser – Pramipexol vs. ropinirol

Variable change	Incremental Cost (NOK)	Incremental QALYs	Incremental cost per QALY
Basecase	-511,26	0,019	Pramipexole dominant
Model duration 1 year	-1 198,89	0,006	Pramipexole dominant
Model duration 5 years	101,92	0,031	3 304
Discount rates 0%	-470,32	0,020	Pramipexole dominant
Discount rates 2%	-491,51	0,020	Pramipexole dominant
Discount rates 6%	-530,72	0,019	Pramipexole dominant
Utility values +10%	-511,61	0,021	Pramipexole dominant
Utility values -10%	-511,61	0,017	Pramipexole dominant
Utilities – patient survey	-511,61	0,045	Pramipexole dominant
Utilities – George et al (2004) algorithm	-511,61	0,057	Pramipexole dominant
Utilities – Loftus et al (2004) algorithm	-511,61	0,065	Pramipexole dominant
Health state costs +20%	-975,75	0,019	Pramipexole dominant
Health state costs -20%	-47,47	0,019	Pramipexole dominant
Reason for discontinuation (lack of efficacy and AEs)	-536,29	0,009	Pramipexole dominant
AEs frequency +20%	-558,77	0,019	Pramipexole dominant
AEs frequency -20%	-464,46	0,019	Pramipexole dominant

Felles for alle analysene er at helsegevinstene ved behandling med pramipexol sammenlignet med ropinirol er relativt beskjedne, mellom 0,006 og 0,065 vunne QALY, slik det var tilfellet i ”base case”-scenarioet (hvor gevinsten var lik 0,019 vunne QALY). Når det gjelder kostnadene ved behandling, er disse lavere for pramipexol enn for ropinirol i alle tilfellene bortsett fra når behandlingsperioden er satt til 5 år.

Dette betyr at pramipexol er et dominant alternativ sammenlignet med ropinirol i alle tilfeller bortsett fra når behandlingen varer i fem år.

5.5.2 Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser

Deterministiske univariate sensitivitetsanalyser kan til tider vise et mangelfullt bilde av hvordan endringer i enkelte variabler eller forutsetninger påvirker modellens resultater, f. eks. når det finnes et stort antall parametere hvis verdi er usikker, og/eller når noen usikre variabler er korrelerte. I slike tilfeller vil enveis endringer i disse variablene ikke være hensiktsmessige, for man vil verken fange den totale usikkerheten eller samvariasjonen mellom variablene.

Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser (PSA) tar hensyn til dette problemet ved bruk av simuleringsteknikk. Søkeren benyttet Monte Carlo simulering.

Nedenfor vises en liste med variablene som ble tatt med i sensitivitetsanalysen og hvilken sannsynlighetsfordeling de ble tildelt:

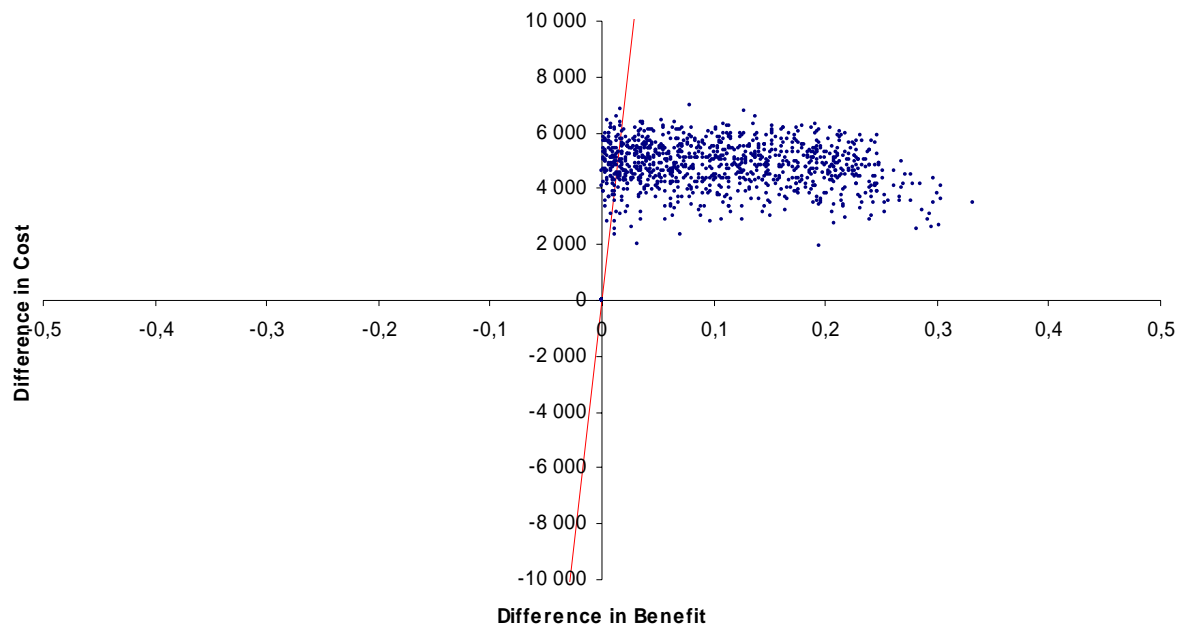
Tabell 14: Sannsynlighetsfordelinger i Monte Carlo-simuleringen

Variabel	Sannsynlighetsfordeling
"Utility"-verdier	Beta
Overgangssannsynligheter	Dirichlet
Sannsynlighet for bivirkninger	Beta
Sannsynlighet for frafall	Beta
Legemiddelkostn. etter de første 3 mnd.	Gamma
Enhetskostnader (legebesøk og legemiddelkostnader forbundet med behandling av bivirkninger)	Beta-pert

I Monte Carlo-simuleringen blir det på tilfeldig vis trukket en verdi for hver variabel fra sannsynlighetsfordelingen variablene er tildelt. For hvert sett av trukne verdier beregnes effekter, kostnader og ICER-verdier som om modellen var deterministisk. Prosessen gjentas et vilkårlig høyt antall ganger slik at man får like mange realiseringer av ICER-verdien. Disse realiseringene benyttes så til å estimere den forventede ICER-verdien som gjennomsnittet av alle ICER-realiseringene.

Søkeren repeterte prosessen 1 000 ganger under den antagelsen at behandlingen varer i tre år. Spredningsdiagrammene nedenfor viser resultatene: Det første diagrammet viser resultatene for behandlingsparet pramipexol vs. ingen behandling, mens det andre viser resultater for behandlingsparet pramipexol vs. ropinirol. Den røde rette linjen står for søkerens antagelse om verdien til samfunnets betalingsvillighet per vunne QALY, lik 350 000 kr.

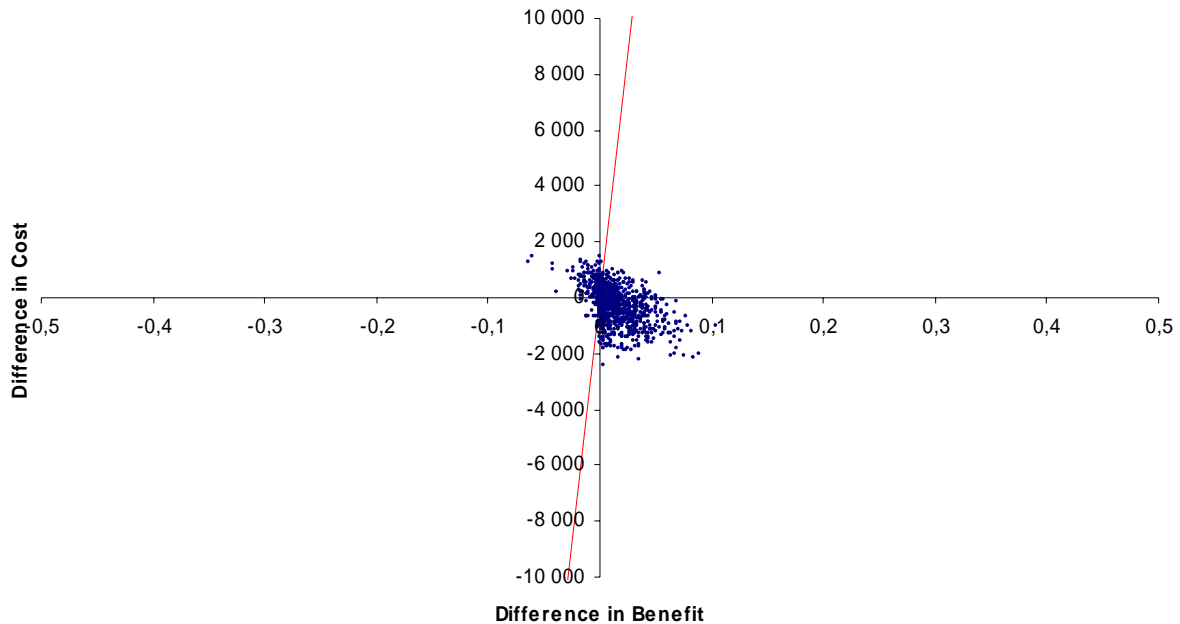
Figur 3: Spredningsdiagram for pramipexol vs. ingen behandling



Realiseringene i diagrammet viser at etter tre år med behandling er merkostnadene (difference in cost) nesten alltid positive (dvs. behandling med pramipexol er stort sett dyrere enn ”ingen behandling”) og forholdsvis tett samlet rundt gjennomsnittet, som er lik 4 800 kr per pasient. Mereffekten (difference in benefit) viser også positive verdier i mesteparten av tilfellene, men er sterkt spredt rundt gjennomsnittet på 0,109 vunne QALY.

Når det gjelder behandlingsparet pramipexol vs. ropinirol, viser spredningsdiagrammet et annerledes bilde.

Figur 4: Spredningsdiagram for pramipexol vs. ropinirol



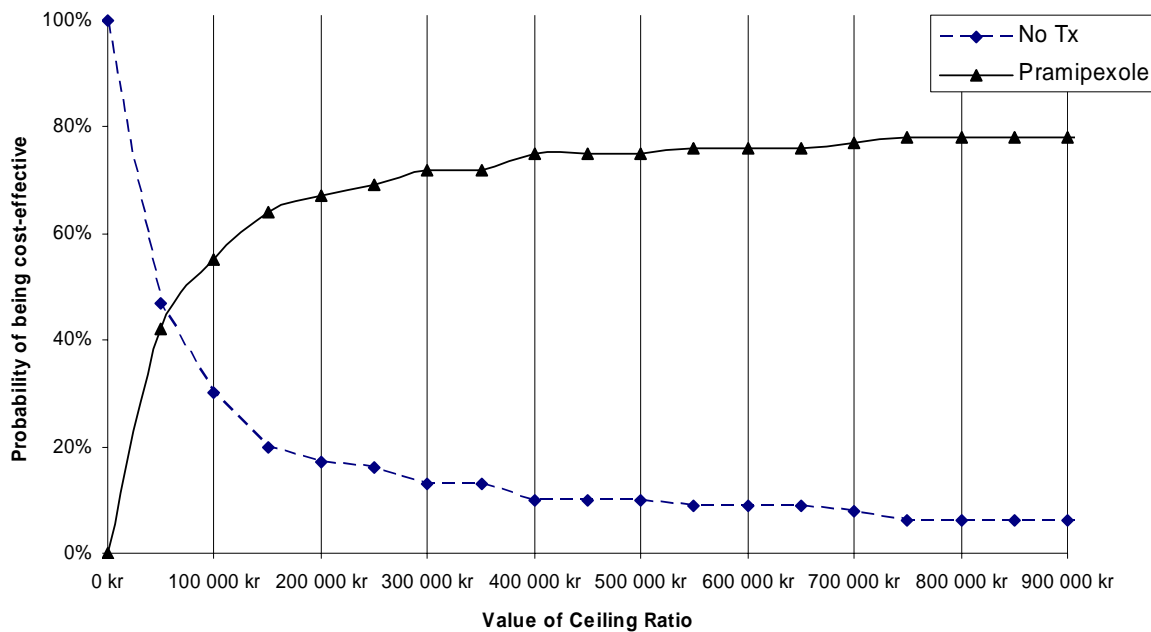
I mesteparten av simuleringene fører pramipexol-behandlingen både til større effekt og lavere kostnader enn ropinirol (punkter i sørøstlige kvadrant), eller større effekt og litt høyere kostnader (punkter i nordøstlige kvadrant). Imidlertid er det også slik at en ikke ubetydelig andel av simuleringene støtter det motsatte. Disse punktene viser at pramipexol er dominert av ropinirol siden pramipexol fører til både svakere effekt og høyere kostnader.

Usikkerheten tilknyttet ICER-estimeringene er beskrevet av den såkalte Cost-effectiveness Acceptability Curve (CEAC), som man beregner med utgangspunkt i simuleringens resultater. CEAC gir sannsynligheten for at en behandling er kostnadseffektiv sammenlignet med komparatoren, og er en funksjon av samfunnets betalingsvillighet per vunne QALY.

Ett eksempel er diagram 4, som viser CEAC for pramipexol sammenlignet med placebo. Sannsynligheten måles på den vertikale aksene, mens den hypotetiske verdien på samfunnets betalingsvillighet måles på den horisontale aksene.

Fordelen med denne måten å presentere usikkerheten rundt ICER-estimatet på, er at den er mer informativ enn konfidensintervallene alene. For eksempel er kurvens skjæringspunkt med x-aksen lik sannsynligheten for at pramipexol er kostnadsbesparende, mens sannsynligheten som oppnås når betalingsvilligheten går mot uendelig er lik sannsynligheten for at pramipexol er effektiv. Fra CEAC kan man i tillegg utlede intervaller for ICER ved å se hvilke ICER-verdier på x-aksen som tilsvarer de relevante verdier på y-aksen, gitt α -verdien¹⁰.

Figur 5: CEAC for pramipexol vs. ingen behandling



Fra figur 5 ser vi at pramipexol har null sannsynlighet for å være kostnadsbesparende når placebo er komparatoren, samtidig som sannsynligheten for at pramipexol er effektiv omtrent er lik 80 %. CEAC viser også at intervallene for ICER er veldig brede (dvs. at det er stor avstand mellom den øvre og den nedre grensen av intervallet) t.o.m. for høye verdier av α , dvs. at de er lite informative pga usikkerheten i resultatet.

Ellers viser CEAC at sannsynligheten for at pramipexol er kostnadseffektivt sammenlignet med ingen behandling vokser raskt dersom betalingsvilligheten er mellom 0 kr og 400 000 kr per vunne QALY, for så å flate ut til en verdi på 75 -80 % når betalingsvilligheten blir lik eller større enn 400 000 kr per vunne QALY.

6 Vurdering av klinisk dokumentasjon og legemiddeløkonomisk analyse

6.1 Klinisk dokumentasjon av pramipexol

På bakgrunn av effektdataene fra de kliniske studiene anser Legemiddelverket effekten av pramipexol til å være moderat.

Tabellen under viser endring i IRLS-skår fra baseline for de to studiene som hadde dette effektmålet som primærendepunkt.

Tabell 15: Endring i IRLS-skår fra baseline i studie 248.520 og 248.543

Studie	Pramipexol	Placebo	Differanse pramipexol vs. placebo
248.520	- 12.3	- 5.7	- 6.6
248.543	- 13.5	- 9.3	- 4.3

Søker angir at en endring i IRLS-skår på > 3 poeng kan anses å ha klinisk betydning. I rapporten "Recommendation of the Commission" som omhandler bruk av ropinirol ved RLS fra den franske transparency committee (desember 2004), angis en forskjell på 6 poeng mellom aktiv behandling og placebo som klinisk signifikant.

Det er vist en betydelig placeboeffekt i de kliniske studiene. Noe av placeboeffekten kan trolig forklares med den tette oppfølgingen av pasienter i de kliniske studiene. I tillegg kan bruk av fast doseregime i to av studiene ha medført suboptimal behandling for noen pasienter.

PLM index er den eneste objektive målingen som benyttes, og her ses en mer markant forskjell mellom pramipexol og placebo. I studie 248.515 er gjennomsnittlig reduksjon i PLM index 35,1 for pramipexol og 8,5 for placebo. Bruk av IRLS-skår er et subjektivt effektmål, men gir trolig et mer reelt bilde av pasientenes totale gevinst av behandlingen enn målingene av PLM.

Langtidseffekten av pramipexol er ikke tilstrekkelig undersøkt. Pramipexol har nylig blitt godkjent til behandling av RLS (april 2006), og det er derfor begrensede langtidsdata på denne indikasjonen. Det er et problem at det kun foreligger data fra kortvarige studier for et legemiddel som skal brukes mot en langvarig og kronisk sykdom som RLS. Barn og unge kan også ha RLS, og behandling med pramipexol kan være aktuelt allerede fra ung alder (>18 år). Blåreseptnemnda uttrykte også bekymring vedrørende dette. Bekymringen er knyttet til risiko for utvikling av forsterkning ("augmentation"), toleranse og bivirkninger.

Det er kjent at enkelte pasienter kan utvikle alvorlig augmentation ved behandling med dopaminerge midler. Pasientene kan da komme inn i et betydelig uføre med uttalte symptomer som krever store doser dopaminagonist. I de kliniske studiene er det ikke målt noen signifikant forskjell i augmentation mellom pramipexol og placebo. Instrumentet som er brukt for å måle augmentation ("Augmentation Severity Rating Scale") er imidlertid ikke validert, og studiene er heller ikke store nok til å kunne vise en forskjell. Kliniske eksperter som deltok i møtet med Blåreseptnemnda erfarer at augmentation forekommer hos noen pasienter, men at det ikke har gitt grunn til å seponere behandlingen. De uttalte at augmentation kan behandles med en ekstra dose dopaminagonist som inntas tidligere på dagen.

6.2 Legemiddeløkonomisk modell

6.2.1 Oversetting fra IRLS-skår til EQ-5D

I den legemiddeløkonomiske modellen er IRLS-skår oversatt til EQ-5D for å tallfeste nytten pasientene opplever i hver av de forskjellige RLS-helsetilstandene. Legemiddelverket ba Blåreseptnemnda om synspunkter på denne metoden for å estimere utility-verdiene. Nedenfor er utdrag fra referatet gjengitt:

”Nemnda mener at dimensjonene i IRLS og EQ-5D er meget forskjellige, og at mapping derfor er en lite egnet metode i dette tilfelle. Oversetting fra IRLS til EQ-5D anses å være beheftet med en betydelig grad av usikkerhet.

Nemnda anbefaler at Legemiddelverket avklarer med firmaet om hvorfor dataene fra livskvalitetsinstrumentet SF 36 (som er inkludert i de kliniske studiene) ikke er benyttet i QALY-beregningene. Dette fordi det finnes en publisert metode for å ”oversette” SF-36-skår til den standard helse-utility 0-1 skalaen. Det henvises i så måte til publikasjoner fra den britiske helseøkonomen John Brazier.”

Legemiddelverket ba firmaet om å redegjøre for hvorfor SF-36 dataene fra pramipexol-studiene ikke ble benyttet i QALY-beregningene, slik Blåreseptnemnda anbefalte. Nedenfor gjengis svaret fra firmaet i sitt brev av 09.07.2007:

”Rasjonalet for bruken av EQ-5D i analysen var basert på to forhold:

1. EQ-5D nevnes som det foretrukne instrumentet av de fleste myndigheter i verden for å verdsette helsetilstander. I denne sammenheng refereres det spesielt til de retningslinjene fra Sveriges LFN, Englands NICE og Skottlands Medicines Consortium.

Både NICE og SMC uttaler at “Currently, the most appropriate choice in the UK appears to be the EQ-5D”. LFN nevner kun EQ-5D som grunnlag for beregninger basert på en indirekte metode: “QALY-weightings can be based either on direct measurements with the above-mentioned methods or indirect measurements (where a health classification system such as EQ-5D is linked to QALYweightings).”

På bakgrunn av disse myndigheters synspunkter, det faktum at modellen er sentralt utviklet for å dekke behov i en rekke land, og det faktum at de norske retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser ikke gir noen føringer på dette punkt antok vi at en tilnærming som er akseptert i andre land også ville være akseptabelt for Statens Legemiddelverk.

2. Bruken av EQ-5D synes også å være den beste metoden fra et faglig perspektiv, siden spørsmålene om smerte/ubehag, daglige gjøremål og angst/depresjon (pain/discomfort, usual activities and anxiety/depression) er nærmere de tilsvarende spørsmålene på RLSRS enn de fra SF-36.”

Det stemmer som søkeren skriver, at Legemiddelverket i retningslinjene ikke gir føringer på valg av instrument ved utledning av livskvalitetsverdier. Det stemmer også at EQ-5D er et anerkjent Multiattribute Utility (MAU)-verktøy som ofte benyttes i helseøkonomiske analyser.

Likevel anser Legemiddelverket det som ugunstig at firmaet ikke bruker tilgjengelige SF-36-skår til pasientene fra studiene, og i stedet velger å estimere en sammenheng mellom IRLS og EQ-5D basert på ekspertskjønn. Dette innfører en usikkerhet i modellen som kunne vært unngått om man i stedet hadde benyttet SF-36-skårene for å finne livskvalitetsresultater ved hjelp av SF-6D.

Legemiddelverket ba derfor firmaet om å benytte utility-verdier utledet ved hjelp av SF-6D med SF-36-data fra 520-studien. Resultatene er de følgende:

Tabell 16. Sammenligning av nytteverdier

	Base case	Scenario 1	Scenario 2
No RLS	0,93	0,85	0,85
Mild RLS	0,9	0,82	0,82
Moderate RLS	0,84	0,77	0,81
Severe RLS	0,7	0,73	0,75
Very severe RLS	0,5	0,68	0,67

Ved siden av "Base case"-utilities (som er utledet ved hjelp av EQ-5D) finner vi to alternative sett av utility-verdier, begge utledet ved hjelp av SF-6D. Verdiene i "Scenario 1" er nytteverdiene ved studiens start, mens verdiene i "Scenario 2" er de gjennomsnittlige nytteverdiene over studiens varighet, nemlig 52 uker.

Mellom scenario 1 og 2 og er det små forskjeller i nytteverdiene for alle RLS-tilstandene. Sammenlignet med scenario 1 og 2 er nytteverdiene i "base case" høyere for de tre mildeste tilstandene, litt lavere for "alvorlig RLS" (-0.05, -0.03) og vesentlig lavere for "Meget alvorlig RLS" (-0.18, -0.17).

Dette kan ha konsekvenser for helsegevinsten ved behandling, derfor kjørte firmaet modellen på nytt for å beregne behandlingenes effekt etter 3 år med tilhørende ICER-verdiene. Resultatene er de følgende:

Tabell 17: ICER-verdiene når helsegevinstene utledes ved hjelp av SF-6D

	Cost (NOK)	Incremental Cost (NOK)	QALY	Incremental QALY	Increm. cost per QALY (NOK)
Base case					
No treatment	17 349		1,546		
Pramipexole	20 426	3 077	1,694	0,148	20 791
Scenario 1					
No treatment	17 349		1,448		
Pramipexole	20 426	3 077	1,518	0,07	43 957
Scenario 2					
No treatment	17 349		1,481		
Pramipexole	20 426	3 077	1,529	0,048	64 104

Man ser at forventet levealder justert for livskvalitet ved pramipexol-behandling i scenario 1 og 2 er ganske like (henholdsvis 1,518 og 1,529 år) og lavere enn i "base case" (1,694 år). Denne nedgang registreres også for pasientene som ikke får behandling, men i mindre grad slik at helsegevinsten ved pramipexol reduseres til 0,07 vunnet QALY i scenario 1 og 0,048 vunnet QALY i scenario 2.

Kostnader for begge behandlingsarmene forblir uendret, slik at merkostnader for pramipexol holder seg på 3 077 kr. Uendrede kostnader og nedjusterte helsegevinster fører til at ICER-verdiene ble oppjustert. I scenario 1 går ICER-verdien opp mot ca 44 000 kr. per vunnet QALY, mens i scenario 2 blir ICER-verdien 64 104 kr. per vunnet QALY.

Disse nye ICER-verdiene er atskillig høyere enn ICER i "base case", men fortsatt på et gunstig nivå.

6.2.2 Frafall fra behandling med en dopaminagonist

I den legemiddeløkonomiske modellen antas det at pasienter som avslutter behandling med en dopaminagonist ikke får annen behandling. Disse pasientene får da de samme overgangssannsynlighetene som pasientene som ikke får behandling.

Denne antagelsen stemmer ikke overens med klinisk praksis. De kliniske ekspertene som deltok på møtet i Blåreseptnemnda, mener at pasienter som ikke får tilfredsstillende effekt eller får ikke akseptable bivirkninger av en dopaminagonist, kan ha nytte av en annen dopaminagonist.

Denne antagelsen kan også ha konsekvenser for pramipexols kostnadseffektivitet, derfor ba Legemiddelverket firmaet om å drøfte den alternative antagelsen om at pasientene som seponerer behandlingen med den første dopaminagonisten starter behandling med den andre dopaminagonisten.

Firmaets drøfting gjengis nedenfor:

"I en analyse der man antar at en del av de pasientene som slutter med aktiv behandling blir satt på den alternative behandlingen (dvs. at pasienter som slutter med ropinirol fortsetter med pramipexol og motsatt) fremfor ingen behandling, så er det sannsynlig at det kliniske resultatet for begge armene i analysen vil bedres. Imidlertid foreligger det som nevnt ingen kliniske data om effekten av verken pramipexol eller ropinirol som annen-linje behandling. I mangel på slik informasjon kunne man for eksempel forutsette en tilsvarende effekt av preparatene i annenlinje behandling som ved førstehånds-bruk, hvor klinisk dokumentasjon foreligger. En slik antakelse ville sannsynligvis føre til et resultat med størst klinisk gevinst for behandlingsarmen hvor pasientene starter med ropinirol, siden man da forlenger behandlingen for pasienter som får manglende effekt eller ikke akseptable bivirkninger med pramipexol, og pramipexol er i den foreliggende analysen vist å gi best klinisk resultat.

Samtidig vil imidlertid begge behandlingsstrategiene sannsynligvis også bli mer kostbare, siden flere pasienter vil fortsette på aktiv behandling i lengre tid. Økningen i kostnader vil imidlertid forventes å bli størst i armen hvor pasientene starter med ropinirol. Sett i forhold til den eksisterende analysen vil man altså med stor sannsynlighet ende i en situasjon hvor den inkrementelle effekten blir mindre, og hvor den inkrementelle kostnaden blir mindre. Netto-effekten av disse endringene på den inkrementelle kostnads-effekt ratioen blir dermed umulig å forutsi."

Legemiddelverket er enig i at både kostnader og effekter for behandling med pramipexol og ropinirol vil øke hvis man i stedet for å anta ingen behandling ved frafall, lar pasientene få behandling med den andre dopaminagonisten. Det blir vanskelig å si noe sikkert om hvilken retning kostnadseffektiviteten til behandlingen med dopaminagonister vs. ingen behandling vil bevege seg, og dermed godtas denne antagelsen i dette tilfellet.

6.2.3 Anslag over antall legebesøk

Tabell 8 viser det anslag over antall legebesøk per pasient som er brukt i modellen. Legemiddelverket mener at dette er et urimelig høyt anslag, og stilte spørsmål til søker både ved det medisinske behovet for en så tett oppfølging av lege og om anslaget er realistisk med tanke på nevrologtilgang i Norge.

De kliniske ekspertene som deltok på møtet i Blåreseptnemnda mente også at en så tett oppfølging av lege ikke stemmer overens med klinisk praksis, og anslo følgende behov for oppfølging hos lege:

- Ved oppstart av behandling med dopaminagonist: 1 besøk til fastlege for å stille diagnose og få resept. På resepten angis et doseringsintervall og pasienten får beskjed om å starte med laveste dose og deretter øke doseringen gradvis til ønsket effekt. Klinikere erfarte at flertallet av pasienter har effekt av lave doser. Deretter 1 besøk til fastlege for kontroll etter 3-4 uker.
- Oppfølging: 1 besøk til fastlege per år for kontroll og fornying av resept.

Søker har levert et nytt anslag over antall legebesøk (brev av 2007-07-09), som vist i tabellen under.

Tabell 18: Nytt anslag over antall legebesøk

		0-3 måneder			Hver påfølgende 3-måneders periode		
		Fastlege	Nevrolog	Psykiater	Fastlege	Nevrolog	Psykiater
No RLS	Pramipexol	0	0	0	0	0	0
	Ropinirol	0	0	0	0	0	0
	Ingen beh.	0	0	0	0	0	0
Mild RLS	Pramipexol	0	0	0	0	0	0
	Ropinirol	0	0	0	0	0	0
	Ingen beh.	0	0	0	0	0	0
Moderate RLS	Pramipexol	3	0,25	0	0,5	0,25	0
	Ropinirol	4	0,25	0	0,5	0,25	0
	Ingen beh.	1	0,5	0	1	0,5	0
Severe RLS	Pramipexol	3	0,25	0	0,5	0,25	0
	Ropinirol	4	0,25	0	0,5	0,25	0
	Ingen beh.	1	0,5	0	1	0,5	0
Very Severe RLS	Pramipexol	3	0,25	0,25	0,5	0,5	0,25
	Ropinirol	4	0,25	0,25	0,5	0,5	0,25
	Ingen beh.	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25

Dette anslaget gir en kostnad per QALY for pramipexol på 31 806 kr. sammenlignet med placebo, og på 54 882 kr. sammenlignet med ropinirol.

Legemiddelverket har følgende kommentarer til det nye anslaget over antall legebesøk:

Søker anslår at oppstart med ropinirol vil kreve flere legebesøk enn oppstart med pramipexol, og begrunner dette med at ropinirol krever flere trinn i opptitreringen og, i motsetning til pramipexol, har noen problemstillinger knyttet til interaksjoner. De kliniske ekspertene som deltok på møtet i Blåreseptnemnda har imidlertid ikke noen oppfatning av at det er noen særskilte forskjeller mellom pramipexol og ropinirol.

De kliniske ekspertene uttalte videre at RLS er en diagnose som i all hovedsak kan stilles og følges opp i allmennpraksis. Henvisning til spesialist vil kun være nødvendig dersom andre nevrologiske tilstander må utelukkes eller når RLS er en del av et sammensatt søvnproblem. Anslaget over behov for oppfølging hos nevrolog kan derfor synes noe høyt, i hvert fall for de påfølgende 3-måneders perioder. Det vil være sannsynlig at fastlege kan følge opp etter at nevrolog har stilt riktig diagnose.

Ved oppstart av behandling med pramipexol anslås det 3 besøk til fastlege. Dette er mer enn de kliniske ekspertene anslår, men kan likevel være rimelig. Besøk 1: pasienten utredes og får ikke-medikamentelle råd. Besøk 2: Prøvesvar og erfaringer med de ikke-medikamentelle tiltakene foreligger. Behandling med en dopaminagonist kan igangsettes hvis indisert. Besøk 3: Kontroll etter 3-4 uker i tråd med ekspertenes synspunkter. Det anbefales også i SPC for pramipexol at pasientens respons og behovet for å fortsette behandlingen bør evalueres etter 3 måneders behandling.

Søker anslår også at pasienter som ikke får behandling går hyppigere til lege enn pasienter som behandles med en dopaminagonist, og begrunner dette med at det er sannsynlig at de pasientene som ikke har fått effektiv hjelp for sine plager vil belaste helsevesenet i større grad enn de pasientene som får behandling. Dette får de støtte for av pasienter i Norsk Restless Legs Forbund (brev av 01.07.07). Legemiddelverket mener imidlertid at dette er en påstand som ikke er tilstrekkelig dokumentert.

6.2.4 Bivirkninger

Legemiddelverket mener det er usannsynlig at alle pasienter vil oppsøke fastlege for hver opplevd bivirkning, som for eksempel hodepine, svimmelhet og mageplager. Det er nok mer nærliggende at pasienten vil nevne disse plagene i forbindelse med et ordinært besøk til legen. I modellen antas uansett hyppige legebesøk.

Legemiddelverket stiller også spørsmål ved om det er hensiktsmessig å behandle alle disse bivirkningene med legemidler, og om de legemidlene som er satt opp er i tråd med norsk behandlingspraksis (se tabell 9). Eksempelvis bruk av multivitaminer ved utmattelse.

Søker svarer på disse spørsmålene ved å redusere ressursbruk i forbindelse med bivirkninger til at kun hver fjerde pasient som opplever en bivirkning trenger et tilleggsbesøk til fastlege, og at bivirkningene behandles med maksimalt ett legemiddel per bivirkning. Dette anslaget, i tillegg til det nye anslaget over antall legebesøk fra tabell 18 over, gir en kostnad per QALY for pramipexol på 30 633 kr. sammenlignet med placebo, og på 63 646 kr. sammenlignet med ropinirol.

Det kan også bemerkes at det i modellen antas at bivirkningene kun har effekt på kostnadssiden og ikke på livskvaliteten. Denne antagelsen fører antageligvis til en høyere

mereffekt sammenlignet med placebo og en lavere mereffekt sammenlignet med ropinirol, det siste pga at ropinirol har en mindre gunstig bivirkningsprofil.

6.2.5 Andre kommentarer

Produktivitetsgevinster ved behandling med pramipexol er ikke inkludert i den legemiddeløkonomiske analysen. Kostnadene er derfor trolig overvurderte, men hvor mye er det vanskelig å si noe om.

Om enhetskostnadene for lege- og spesialistbesøkene i modellen gjenspeiler samfunnets økonomiske oppofring er usikker, men Legemiddelverket synes at firmaet har utredet spørsmålet på en tilfredsstillende måte. Imidlertid mener Legemiddelverket at ressursbruken overestimeres. (jfr. avsnitt 6.2.3).

I modellen benyttes det en modifisert versjon av IRLS-skalaen. På denne måten blir det lettere å registrere en overgang fra tilstanden ”Meget alvorlig RLS” til ”Alvorlig RLS”. Eksempelvis vil en pasient som går fra IRLS-skår 35 til 34, gå fra ”Meget alvorlig RLS” til ”Alvorlig RLS” ved bruk av definisjonene i søknaden, mens ved bruk av IRLS-gruppens definisjoner tilsvarer denne skårreduksjonen ingen endring i tilstand. Dette kan føre til at kostnadseffektiviteten til pramipexol sammenlignet med placebo er lavere enn i ”base case”-scenariet.

7 Vurdering av refusjon for RLS

7.1 Manglende sykdomspunkt for RLS

Det er ingen legemidler som har refusjon for behandling av RLS i dag. Det søkes om refusjon på sykdomspunkt 16 Parkinsonismus. Søker begrunner dette med at selv om årsaken til RLS er ukjent, er det holdepunkter for at det dopaminerge systemet i hjernen, særlig det striatonigrale er involvert. Dette er også tilfellet ved Parkinsons sykdom. RLS og Parkinsons sykdom er også klassifisert i samme kapittel i ICD-10: Ekstrapyramidale tilstander og bevegelsesforstyrrelser (G20-G26).

Legemiddelverket mener imidlertid at RLS ikke kan defineres inn under sykdomspunkt 16 Parkinsonismus. RLS er ikke en underdiagnose av Parkinsons sykdom, men en atskilt diagnose med egne spesifikke diagnostiske kriterier som skal oppfylles. Blåreseptnemnda var av samme oppfatning.

Ny blåreseptforskrift trer i kraft 3. mars 2008, og da oppheves sykdomslisten. Det vil ikke lenger være et krav at det finnes et sykdomspunkt og en legemiddelgruppe når nye legemidler skal tas opp i blåreseptordningen. Med den nye ordningen erstattes dagens sykdomspunkter med refusjonskoder. Refusjonskoden for RLS er ”N04 Restless legs” i ICPC og ”G25.8 Andre spesifiserte ekstrapyramidale tilstander og bevegelsesforstyrrelser” i ICD.

7.2 Er RLS en alvorlig sykdom?

Ved vurdering av et legemiddels refusjonsverdighet skal følgende kriterier vurderes (jf. Legemiddelforskriften § 14-13).

- Om behandlingen er av langvarig karakter
- Om sykdommen er alvorlig
- Om effekten er klinisk relevant og godt dokumentert
- Om kostnadene står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdien og kostnader forbundet med alternativ behandling.

Når det gjelder det første punktet, er RLS en kronisk tilstand og forekomsten synes å øke med alder (jfr. avsnitt 3.1.4). For en redegjørelse av effekten og kostnadseffektiviteten til pramipexol henvises det til avsnitt 4 og 5 i denne rapporten. Da gjenstår å drøfte spørsmålet om hvorvidt RLS er en alvorlig sykdom.

En sykdom kan karakteriseres som alvorlig når den ubehandlet:

- med høy sannsynlighet gir en betydelig reduksjon i livslengde og/eller
- med høy sannsynlighet vil gi betydelig redusert livskvalitet over tid

RLS vil ikke være en sykdom der en regner med tapte leveår. I det alt vesentlige vil alvorlighetsbetraktningen komme inn ved den reduserte livskvalitet over lang tid som rammer disse pasientene.

Det er vanskelig presist å angi hvor stor reduksjon i livslengde eller livskvalitet som skal til for at sykdommen skal regnes som alvorlig. Det er også slik at det som regel finnes ulike grader av alvorlighet innenfor samme sykdom, slik tilfellet er for RLS. Alvorlighet av sykdom kan ikke bare bedømmes ut fra en beskrivelse av symptomer sykdommen gir, men må også ta hensyn til hvordan disse symptomene påvirker pasientenes liv. Måling av helserelatert livskvalitet prøver å oppnå dette.

Det er få studier som undersøker effekten av RLS på pasientenes livskvalitet, men de tyder på at den negative effekten (målt ved SF-36-skår) er betydelig, og på samme nivå som type 2 diabetes, depresjon og artrose^{1,11}. Studiene var finansiert av Glaxo Smith Kline, som har patent på dopaminagonisten ropinirol.

Blåreseptnemnda ble spurt om RLS er å anse som en alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens betydning. Utdrag fra referatet: *”Nemnda er av den oppfatning at RLS generelt ikke er en alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens betydning. Likevel er det sannsynlig at noen veldefinerte undergrupper av pasienter har en så uttalt grad av sykdommen at de har et alvorlig helseproblem og derfor bør falle inn under de generelle refusjonsvilkårene om alvorlig sykdom.”*

Blåreseptnemnda var av den oppfatning at undergrupper av pasienter bør identifiseres, som har så alvorlige plager at det er rimelig å anta at de opplever stort tap i livskvalitet, og dermed kunne få størst nytte av behandling med pramipexole.

Det søkes om refusjon for pasienter med RLS som har symptomer minst to ganger ukentlig og med en betydelig negativ innvirkning på livskvalitet. Søker mener at dette tilsvarer at pasientenes IRLS-skår er over 20.

Det refunderes per i dag behandling for andre sykdommer som ikke synes mer alvorlige (f. eks. moderat grad av migrene, allergi og refluksøsofagitt), noe som gjør det vanskelig å se at RLS ut fra rene alvorlighetsbetraktninger skulle være ekskludert fra refusjon.

7.3 Andre forhold av betydning for refusjonsvurderingen – Fordelingen av helsegevinsten

Et sentralt kriterium ved vurdering av et legemiddels refusjonsverdighet, er at den kliniske effekten står i et rimelig forhold til kostnadene, men det trenger imidlertid ikke være det eneste aspektet det er rimelig å ta hensyn til ved prioriteringer. Fordelingsprofilen er også relevant, slik Finansdepartement beskriver i sine retningslinjer for samfunnsøkonomiske analyser (side 11): *Fordelingsvirkningene bør beskrives for særlig berørte grupper og tas med som en del av beslutningsgrunnlaget.*

I helseøkonomiske analyser har det imidlertid vært vanlig å veie helsegevinsten likt, dvs. at en QALY teller likt uavhengig av hvem som får den. Mengden QALY man oppnår bestemmer prioriteringen, og målet er å maksimere QALY i samfunnet.

Viktige spørsmål ved drøftelse av fordelingsvirkningene ved investering i helse kan være annet¹²:

- 1) Sykdommens alvorlighetsgrad, dvs. den forventede helsetilstanden og gjenværende levetid uten den aktuelle behandling,
- 2) opplevde helse inntil nå ("fair innings"),
- 3) om lidelsen er medfødt,
- 4) betydningen av en persons helse for andre,
- 5) om det er et flertall av pasientene som tilhører depriverte sosiale grupper,
- 6) behandlingalternativene i det tilfelle preparatet ikke refunderes

Det første punktet er drøftet i kapittel 7.2. Noen av de øvrige punktene er belyst under:

Opplevd helse inntil nå (fair innings)

Det er også vanlig i helseøkonomilitteraturen å anta at verdien av en vunnet QALY er den samme for alle pasienter uansett hvor mye helse (i antall QALY) disse pasientene har opplevd hittil. Imidlertid er det rimelig å anta at dette er relevant for samfunnets preferanser fordi den samfunnsmessige marginale verdien av en QALY kan være avtagende, slik at verdien av en vunne QALY faller jo flere QALY pasienten har opplevd fra før.

RLS debuterer ofte før 20 års-alderen, og forekomsten øker med alder. Dette sammen med at bruk av dopaminagonister ved RLS er relativt nytt, tyder på at jo eldre pasienten er, jo større er sannsynligheten for at den har gått ubehandlet (eller feilaktig behandlet for andre tilstander) i en rekke år. Dermed kan det argumenteres for at RLS-pasientene har prioritet til behandling fremfor pasienter med tilstander som er lignende RLS i alle henseender men som har opplevd flere år med riktig behandling.

Om lidelsen er medfødt

For idiopatisk RLS har 63-92 % av pasientene familie med liknende problematikk¹³, noe som tyder på at genetisk arv har betydning.

Samtidig er det slik at ikke-farmakologisk behandling skal forsøkes først:

- Regelmessig fysisk aktivitet
- Unngå kaffe, nikotin og alkohol.
- Vurdere legemidler som kan forverre RLS (antidepressiver, antipsykotika, dopaminantagonister, kvalmestillende legemidler og sederende antihistaminer).
- Jerntilskudd om nødvendig

Det vil si at RLS-pasienter har begrensede muligheter til å påvirke sykdommen. Dermed kan det argumenteres for at RLS-pasienter har prioritet til behandling fremfor pasienter med tilstander som er lignende RLS i alle henseender, men som har muligheter til selv å påvirke sykdomsforløpet.

Om det er et flertall av pasientene som tilhører depriverte sosiale grupper

I en tysk studie¹⁴ ble det funnet en negativ sammenheng mellom prevalensen av RLS og antall år skolegang, en forklaringsvariabel av personlig inntekt som igjen kan være en indikator for sosial status. Legemiddelverket kjenner imidlertid ikke til data som kunne støtte forholdet mellom disse to variablene for Norge.

En amerikansk studie¹⁵ fant en negativ sammenheng mellom RLS-prevalensen og inntekt. Derimot viste Bjorvatn et al. at i Norge går sammenhengen i motsatt retning, dvs. at jo høyere pasientens familieinntekt er, jo større er sjansen for å lide av RLS. Imidlertid var denne sammenhengen ikke statistisk signifikant.

Disse resultatene er for usikre til å trekke konklusjoner. Flere studier med norske data anses som nødvendige før man kan bekrefte eller forkaste hypotesen om en sammenheng mellom RLS-prevalens og sosial status.

Behandlingsalternativene hvis preparatet ikke refunderes

Som tidligere omtalt i denne rapporten, er behandling med dopaminagonistene (ropinirol og pramipexol) den eneste godkjente legemiddelbehandlingen som finnes for RLS-pasienter. Per i dag er verken pramipexol eller ropinirol omfattet av blåreseptordningen. Det antas at noen pasienter i dag får sin behandling refundert via bidragsordningen. Alternativet for RLS-pasienter dersom pramipexol ikke får refusjon er altså ingen behandling med mindre pasienten kan betale for behandlingen selv.

7.4 Aktuelle vilkår for refusjon

Et minimum for å få refusjon må være at diagnosen RLS er stilt. International Restless Legs Syndrome Study Group har definert fire diagnostiske kriterier som skal være oppfylt for RLS (se tabell 1), men det er usikkert hvor kjent disse er for leger i Norge i dag.

Det er en større utfordring å sette vilkår for hvor alvorlig RLS man skal ha for å få refusjon, Vilkårene skal være både enkle å etterleve og kontrollerbare.

Det finnes både objektive og subjektive metoder for å måle alvorlighetsgraden av RLS. Måling av PLM er et objektivt kriterium, men vil ikke være praktisk gjennomførbart som refusjonsvilkår siden det innebærer å måle periodiske beinbevegelser per time når pasienten ligger til sengs ved hjelp av polysomnografi.

Bruk av IRLS-skår er mer aktuelt å vurdere som refusjonsvilkår. Søker har foreslått IRLS-skår > 20 som kriterium for refusjon. På spørsmål om hvordan man i klinisk praksis skal skille mellom alvorlig og mindre alvorlig RLS, uttaler Blåreseptnemnda: *”Da det ikke finnes målbare objektive kriterier for RLS, vil en fullstendig anamnese være nødvendig for å kunne skille mellom alvorlig og mindre alvorlig grad av RLS. Bruk av skåringsskjemaer som IRLS-skalaen kan være nyttige instrumenter ved opptak av anamnesen”*. Nemnda var likevel skeptisk til å tillegge resultater ved bruk av skåringsskjemaer avgjørende betydning, både ved generell legemiddelforskrivning, og som grunnlag for vilkår i refusjonssammenheng. Nemnda mente at skåringsskjemaer kan være beheftet med både systematiske og usystematiske feil og anbefalte som hovedregel ikke å bruke dem som eneste kriterium for forskrivning på blå resept. Et krav til bruk av IRLS-skalaen vil også være vanskelig å gjennomføre så lenge den ikke er integrert i legenes elektroniske pasientjournaler. IRLS-skalaen i norsk oversettelse er heller ikke validert, noe som bør være et krav for å kunne tas inn i refusjonsvilkår.

Legemiddelverket har følgende forslag til vilkår for refusjon, basert på forslag fra firmaet:

- Diagnostiseringen av restless legs syndrom (RLS) skal gjøres i tråd med allment aksepterte retningslinjer og dokumenteres i journalen før start av behandling.
- Det gis kun refusjon til pasienter som har:
 - o vesentlige RLS-symptomer to eller flere dager i uken, og
 - o en vesentlig negativ innvirkning på søvn og dagfunksjon på grunn av RLS.
- Effekten etter 3 måneders behandling skal evalueres og dokumenteres i journal.

Forslaget avhenger ikke av IRLS-skår, og tar slik hensyn til synspunktene til Blåreseptnemnda. Legemiddelverket mener imidlertid at det vil være vanskelig å kontrollere om refusjonsvilkårene er oppfylt. De foreslåtte kriteriene er subjektive og lite verifiserbare. Man må stole på pasientens egenrapportering og selv ved bruk av spørreskjema kan man ikke garantere at opplysningene som gis ikke er tilpasset ønsket resultat – dvs. å få refusjon.

På den andre siden synes Legemiddelverket at mangel på egnede metoder som objektivt identifiserer pasienter med de alvorligste RLS-plagene, ikke er et tilstrekkelig argument for å avslå refusjon.

RLS er en diagnose som i all hovedsak kan stilles og følges opp i allmennpraksis. Henvisning til spesialist vil kun være nødvendig i noen tilfeller der andre nevrologiske tilstander må utelukkes. Det vil altså ikke være verken medisinsk begrunnet eller hensiktsmessig å begrense refusjon til at nevrolog starter eller følger opp behandlingen. Begrensning til nevrolog vil gi

pasienter ulik tilgang på refusjon avhengig av bosted og sosial gruppe, og vil i tillegg oppta nevrologressurser unødig.

7.5 Valg av refusjonsordning

Legemiddelverket synes det er holdepunkter for at alvorlig og meget alvorlig RLS kan betraktes som en alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens betydning, og anbefaler at RLS tas inn i sykdomslisten, eventuelt refusjonslisten når ny blåreseptforskrift trer i kraft fra 3. mars 2008.

Legemiddelverket anser det som overveiende sannsynlig at behandling med pramipexol ved alvorlig og meget alvorlig RLS vil være kostnadseffektiv.

Det er vanskelig å definere kontrollerbare refusjonsvilkår som begrenser refusjon til alvorlig og meget alvorlig RLS. Det vil derfor være en viss fare for at pasientgrupper som faller utenfor refusjonsverdig indikasjon (f. eks. pasienter med moderat RLS), også får refusjon.

Legemiddelverket har følgende forslag til vilkår:

- Diagnostiseringen av restless legs syndrom (RLS) skal gjøres i tråd med allment aksepterte retningslinjer og dokumenteres i journalen før start av behandling.
- Det gis kun refusjon til pasienter som har:
 - o vesentlige RLS-symptomer to eller flere dager i uken, og
 - o en vesentlig negativ innvirkning på søvn og dagfunksjon på grunn av RLS.
- Effekten etter 3 måneders behandling skal evalueres og dokumenteres i journal.

På grunn av manglende langtidsdata bør forhåndsgodkjent refusjon gis tidsbegrenset i påvente av en oppfølgingsstudie Boehringer Ingelheim ble pålagt å gjøre da indikasjonen RLS ble godkjent i 2006. Endelig studierapport skal overleveres EMEA 2 ½ år etter studiestart i mai 2007. Firmaet bør pålegges å levere en oppdatert legemiddeløkonomisk analyse basert på disse dataene for fortsatt refusjon.

Pasienter med RLS faller utenfor ordningen med individuell refusjon i dag fordi sykdommen ikke er nevnt i § 9. Noen RLS-pasienter får trolig dekning over bidragsordningen. Dopaminagonister bør unntas fra dekning over bidragsordningen. I påvente av eventuell forhåndsgodkjent refusjon, bør disse pasientene i stedet sikres en mulighet for individuell refusjon ved at RLS tas inn i sykdomslisten/refusjonslisten. Det vil ikke være hensiktsmessig å begrense retten til å søke om individuell refusjon til nevrologer. Allmennleger bør også kunne søke.

Det anbefales at sykdomspunkt 16 utvides til: "Parkinsonisme og andre ekstrapyramidale tilstander og bevegelsesforstyrrelser". I ny blåreseptordning fra 3. mars 2008 vil refusjonskoden for RLS være "N04 Restless legs" i ICPC og "G25.8 Andre spesifiserte ekstrapyramidale tilstander og bevegelsesforstyrrelser" i ICD.

Statens legemiddelverk, 2007-11-19

Erik Hviding
seksjonssjef

Enrique Jimenez
forsker

8 Referanser

- 1) Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005 Jun 13; 165(11):1286-92
- 2) Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, et al. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med* 2005 Jul; 6(4):307-12
- 3) Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study. *Sleep Med* 2006 Aug; 7(5):407-17.
- 4) Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallstrom Y, Albo J, Leissner L, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: A six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2006 Nov 28; published Nov.28, 2006, ISSN: 1531-8257.
- 5) Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006 Sep 26;67(6):1034-9.
- 6) Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006 Sep; 21(9):1404-10.
- 7) George et al (5th European Conference on Health Economics, London, 2004)
- 8) Lofthus et al (7th Annual European Congress, ISPOR, Hamburg 2004)
- 9) Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. Finansdepartement 2005
- 10) Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford university press 2006.
- 11) Kushida CA et al. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life. *Quality of life research* 2007; 16 (4): 617-624
- 12) Olsen J A. *Helseøkonomi – Effektivitet og rettferdighet*. Cappelen Akademisk Forlag 2006
- 13) Kinge E, Lossius MI. Rastløse bein. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 1, 2004; 124: 25-7
- 14) Berger K et al. Sex and the Risk of Restless Legs Syndrome in the General Population. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 196-202.
- 15) Phillips B et al. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2137-2141.