



UCB Nordic A/S

Arne Jacobsens Allé 15
2300 København S
Danmark

DAGSPOST

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Arkivkode	Seksjon/Saksbehandler
	17-06-2009	08/15568-6	511.1	Seksjon for legemiddelrefusjon/ Kristin Tjønn, Berte Hedding

OMGJØRING AV VEDTAK SAMT REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til tidligere sendt avslag på refusjonssøknad grunnet budsjettmessige konsekvenser datert 17-12-2008. Med hjemmel i forvaltningsloven § 35 første ledd bokstav a omgjør Legemiddelverket det tidligere sendte vedtak. Mer utfyllende informasjon gjør at det ikke ventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for lakosamid (Vimpat) vil lede til en utgiftsvekst for folketrygden som overstiger fem millioner etter fem år som først antatt. Denne omgjøringen er et enkeltvedtak og kan påklages som forklart under overskriften Klage i dette brev.

Vi viser til Deres søknad av 09-10-2008 om forhåndsgodkjent refusjon av lakosamid (Vimpat) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 22. desember 1999 nr. 1559 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

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

Refusjonsberettiget bruk: Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter ≥ 16 år som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.						
Refusjonskoder:						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
N88	Epilepsi		34	G40	Epilepsi	34
Vilkår:						
34	Mikstur/sirup refunderes kun til pasienter som ikke kan svelge tabletter					

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse



08/15568-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/Kristin
Tjønn/Berte Hedding

17-06-2009 side 2/4

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

<i>Legemiddel</i>	<i>Styrke</i>	<i>Form</i>	<i>Pakningsstørrelse</i>	<i>Varenummer</i>
Vimpat	50 mg	Tablett	14 stk	026571
Vimpat	50 mg	Tablett	56 stk	026582
Vimpat	100 mg	Tablett	14 stk	026593
Vimpat	100 mg	Tablett	56 stk	026605
Vimpat	150 mg	Tablett	14 stk	026616
Vimpat	150 mg	Tablett	56 stk	026627
Vimpat	200 mg	Tablett	56 stk	026638
Vimpat	15 mg/ml	Sirup	200 ml	026547

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

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

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 01-07-2009. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon anser Legemiddelverket det for overveiende sannsynlig at lakosamid (Vimpat) vil kunne representere et nyttig og kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter som til tross for behandling med etablert tilleggshandling ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll.

Søker skal innen tre år (2012) etter refusjonsinnvilging sende inn en oppdatert analyse som viser dosering av lakosamid (Vimpat) i klinisk praksis, antall behandlede pasienter og markedsandeler for preparatet.

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

Refusjonssøknaden oppfylder alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-8 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-9 til § 14-16.



08/15568-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/Kristin
Tjønn/Berte Hedding

17-06-2009 side 3/4

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

Klage

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 16-10-2008. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 180 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider:
www.legemiddelverket.no

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

Begrepet forretningshemmelighet er ikke definert nærmere. I Ot. prp. nr. 70 (1991-92) side 39 er ikke bestemmelsen nærmere kommentert ut over at det vises til at den svarer til taushetspliktsbestemmelsen i § 45 i den tidligere lov 20. juni 1964 nr. 5 om legemidler og gifter m.v. Forarbeidene til den tidligere loven gir heller ikke særlig veiledning om bestemmelsens rekkevidde, jf. Ot.prp.nr. 28 (1963-64) side 20 og Innstilling II fra Komiteen til revisjon av apoteklovgivningen m.v. side 46.

Justisdepartementets lovavdeling har med hensyn til vår taushetspliktbestemmelse uttalt følgende:

"Selv om det i taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven § 30 siste punktum uttrykkelig er bestemt at forvaltningsloven §§ 13-13 e ikke gjelder og legemiddeloven § 30 er annerledes formulert enn taushetspliktsbestemmelsen i forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2, antar vi at taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven bør tolkes i overensstemmelse med den korresponderende bestemmelsen i forvaltningsloven. Det gjelder dermed etter vår oppfatning også i forhold til legemiddeloven § 30 et krav om at det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysninger om drifts- og forretningsforhold for at slike



08/15568-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/Kristin
Tjønn/Berte Hedding

17-06-2009 side 4/4

opplysninger skal være undergitt taushetsplikt Dette innebærer at opplysninger om drifts- og forretningsforhold ikke vil være taushetsbelagte etter legemiddeloven § 30 selv om opplysningene ikke er kjent utenfor vedkommende foretak dersom det ikke vil kunne føre til økonomisk tap eller redusert gevinst for foretaket at opplysningene røpes, enten direkte eller ved at konkurrenter utnytter opplysningene. Dette synes også å følge av begrepet "hemmelighet" i § 30. Det er neppe en naturlig forståelse av ordet å forstå det slik at det omfatter alt som ikke de facto er kjent utenfor vedkommende foretak. Begrepet må kvalifiseres til å omfatte bare det som av hensyn til drifts- og forretningsinteresser ikke bør bli kjent.

Vi nevner ellers at allmenne hensyn kan tilsi at opplysninger som det er av konkurransemessig betydning å hemmeligholde likevel ikke er taushetsbelagte. Dette vil særlig kunne være aktuelt hvis det er tale om opplysninger som avdekker kritikkverdige forhold som kan skade foretakets stilling gjennom negative reaksjoner i markedet."

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om rapporten må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Gro Wesenberg
direktør

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

Kopi: Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref
Helse- og omsorgsdepartementet
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde

Vedlegg: Refusjonsrapport
Klageskjema



Refusjonsrapport – Lakosamid (Vimpat) til tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering

1 OPPSUMMERING

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Vimpat er indisert som tilleggsbehandling ved behandling av pasienter i alderen 16 år og eldre med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter ≥ 16 år som etter behandling med minst ett annet annenlinjeantiepileptikum som tilleggsbehandling ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll.

Bakgrunn:

Diagnosen epilepsi omfatter flere ulike sykdommer og syndromer hvor gjentatte epileptiske anfall skyldes cerebrale funksjonsforstyrrelser. Epileptiske anfall deles i anfall som starter i en bestemt del av hjernen (partielle anfall) og de anfall som fra starten omfatter en større del av hjernen og vanligvis symmetrisk (generaliserte anfall). Anfallstyper kan gli over i hverandre, og en vanlig utvikling er overgangen fra et partielt anfall til et sekundært generalisert anfall.

Lakosamid er en funksjonalisert aminosyre. Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten er enda ikke fullstendig klarlagt. Lakosamids antiepileptiske effekt som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) er vist i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Det er ikke utført kliniske studier som sammenligner lakosamid direkte med andre tilleggsbehandlinger for partiell epilepsi.

Resultat:

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon anser Legemiddelverket at lakosamid vil kunne representere et nyttig behandlingsalternativ for pasienter som til tross for behandling med etablert tilleggsbehandling ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll. Samlet sett anser Legemiddelverket det for overveiende sannsynlig at lakosamid vil kunne være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll med etablert tilleggsbehandling.

Vedtak:

Etter en totalvurdering innvilger Legemiddelverket forhåndsgodkjent refusjon for lakosamid (Vimpat). Refusjon innvilges etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

**Refusjonsberettiget bruk:**

Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter ≥ 16 år som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.

Refusjonskoder:

		ICPC			ICD		
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst		Vilkår
N88	Epilepsi		34	G40	Epilepsi		34

Vilkår:

34 Mikstur/sirup refunderes kun til pasienter som ikke kan svelge tablett

**INNHOLDSFORTEGNELSE**

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	EPILEPSI.....	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	5
4	BEHANDLING MED LAKOSAMID (VIMPAT)	6
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV LAKOSAMID (VIMPAT)	6
5.1	OPPRINNELIG LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE.....	7
5.2	ETTERSENDT KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE.....	8
5.3	LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	9
5.3.1	<i>Budsjettmessige konsekvenser</i>	<i>10</i>
6	DISKUSJON	11
7	VEDTAK	12
8	REFERANSER	14



2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	UCB Pharma		
Preparat:	Vimpat		
Virkestoff:	Lakosamid		
Indikasjon:	Vimpat er indisert som tilleggsbehandling ved behandling av pasienter i alderen 16 år og eldre med partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.		
ATC-nr:	N03AX18		
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	09-10-2008	
	Saksbehandling startet:	16-10-2008	
	Opphold i saksbehandlingen:	64 dager	
	Vedtak fattet:	17-06-2009	
	Saksbehandlingstid:	180 dager	

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Epilepsi

Diagnosen epilepsi omfatter flere ulike sykdommer og syndromer hvor gjentatte epileptiske anfall skyldes cerebrale funksjonsforstyrrelser. Forløp, prognose, anfallenes utløsende årsaker og døgnvariasjoner er ofte avhengig av selve epilepsisyndromet. De fleste sykdommer og skader som rammer hjernen, vil i prinsippet kunne gi opphav til epilepsi. I mange tilfeller er likevel årsaken multifaktoriell idet genetiske forhold også medvirker. Prevalensen av epilepsi er ca. 0,7 % i land som de skandinaviske, dvs. at det er vel 30 000 pasienter med epilepsi i Norge [1]. Insidensen er høyest de første leveårene (110 per 100 000), avtar så noe – for igjen å øke hos eldre.

Epileptiske anfall deles i anfall som starter i en bestemt del av hjernen (partielle anfall) og de anfall som fra starten omfatter en større del av hjernen og vanligvis symmetrisk (generaliserte anfall) [1]. Disse deles igjen i de som er symptomatiske, dvs. har en bestemt og påvisbar årsak, og de som er idiopatiske. Anfallstyper kan gli over i hverandre, og en vanlig utvikling er overgangen fra et partielt anfall til et sekundært generalisert anfall. De partielle anfallene deles videre inn etter hvilke hovedsymptomer som preger anfallene (motoriske, sensoriske, autonome eller psykiske) og etter hvorvidt bevisstheten er endret (komplekse anfall) eller ikke (enkle anfall).



3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Behandlingsmål ved behandling av epilepsi er anfallskupering, anfallsforebygging og å begrense bivirkningene av behandlingen. Epilepsibehandling omfatter flere forhold [2]:

- Behandling av enkeltanfall.
- Generell rådgivning, spesielt om anfallsutløsende forhold.
- Forebyggende medikamentell behandling.
- Behandling ved status epilepticus.
- Kirurgisk behandling.
- Psykologisk/psykiatrisk behandling.
- Psykososiale tiltak.

En spesialist på epilepsibehandling må ha kjennskap til alle disse behandlingsalternativer og foreta en avveining av hvilket eller hvilke behandlingsopplegg som bør settes inn. Vi vil her konsentrere oss om forebyggende medikamentell behandling.

Omtrent to tredeler av personer med epilepsi kan oppnå anfallsfrihet ved hjelp av antiepileptika. 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.

I følge Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007 anbefales følgende medikamentell anfallsforebyggende behandling avhengig av anfallstype [3]:

Tabell 1: Anbefalt medikamentell anfallsforebyggende behandling

Anfallstype	Førstevalg	Andrevalg	Tredjevalg eller tilleggsbehandling
Partielle anfall: Enkle/komplekse partielle anfall uten eller med generalisering	Karbamazepin/okskarbazepin Lamotrigin	Valproat Levetiracetam Topiramamat	Gabapentin Pregabalin Fenytoin Zonisamid Vigabatrin Felbammat



4 BEHANDLING MED LAKOSAMID (VIMPAT)

Lakosamid er en funksjonalisert aminosyre. Den nøyaktige mekanismen for den antiepileptiske effekten er enda ikke fullstendig klarlagt.

Lakosamids antiepileptiske effekt som tilleggsbehandling ved anbefalte doser (200 mg/dag, 400 mg/dag) ble fastlagt i tre multisenter, randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier med en 12-ukers vedlikeholdsperiode. Disse studiene med 1308 randomiserte pasienter som tidligere hadde hatt partiell epilepsi i gjennomsnittlig 23 år, ble designet for å evaluere effekt og sikkerhet av lakosamid ved samtidig administrering av 1-3 antiepileptika hos pasienter med ukontrollert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering. De mest brukte antiepileptika benyttet som grunnbehandling var karbamazepin, levetiracetam, lamotrigin og valproat. Primære effektmål var reduksjon i anfallsfrekvens og responder rate definert ved ≥ 50 % anfallsreduksjon.

Total andel pasienter med en halvering av anfallsfrekvensen var 23 %, 34 % og 40 % for henholdsvis placebo, lakosamid 200 mg/dag og lakosamid 400 mg/dag. For dosen 400 mg/dag var dette statistisk signifikante forskjeller sammenlignet med placebo ($p < 0,01$). Det ble også vist at lakosamid 600 mg/dag hadde effekt i kontrollerte studier som tilleggsbehandling, selv om effekten var tilsvarende som for 400 mg/dag og pasientene ofte tålte denne dosen dårligere på grunn av CNS- og gastrointestinale bivirkninger. Doser på 600 mg/dag er derfor ikke anbefalt. Maksimal anbefalt dose er 400 mg/dag.

Det er ikke utført kliniske studier som sammenligner lakosamid direkte med andre tilleggsbehandlinger for partiell epilepsi.

Behandling med lakosamid er forbundet med svimmelhet som kan øke forekomsten av uhell med skade eller fall. Forlengelse av PR-intervall ved bruk av lakosamid er observert i kliniske studier. For kontrollerte studier samlet var andelen pasienter som avsluttet behandling på grunn av bivirkninger 12,2 % hos pasienter som var randomisert til å få lakosamid og 1,6 % hos pasienter som var randomisert til å få placebo. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av lakosamidbehandling var svimmelhet.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV LAKOSAMID (VIMPAT)

Grunnet at Legemiddelverket etterlyste utfyllende opplysninger, har søker sendt inn to ulike legemiddeløkonomiske analyser. Analysen fra den opprinnelige refusjonssøknaden var en større legemiddeløkonomisk analyse med beslutningstre, mens den andre var en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket velger å gjøre en totalvurdering av alt innsendt materiale. En kort gjennomgang av begge analysene følger nedenfor.



5.1 Opprinnelig legemiddeløkonomisk analyse

Søker sendte inn en større legemiddeløkonomisk modell der kostnadseffektivitet ved bruk av lakosamid (Vimpat) ble forsøkt vist med beslutningstre. I dette beslutningstreet ble behandling med lakosamid som tilleggshandling sammenlignet med behandling med placebo. Dette vil si at lakosamid eller placebo ble lagt til en standardbehandling, bestående av 1-3 antiepileptika. Søker grunngir valget av komparator med at pasientene som vil være aktuelle for lakosamid (Vimpat) er "vanskelig å behandle" og alternativet vil i de fleste tilfeller være å fortsatt bli behandlet med en eksisterende blanding av antiepileptika.

Modellen har en kohort på 1 000 pasienter og tidsperioden er på 2 år. Pasientene i modellen har partielle anfall med eller uten sekundær generalisering, men har ikke blitt optimalt behandlet med tidligere behandling med minst to andre antiepileptika. Kliniske data for 6 måneder blir ekstrapolert til 12, 18 og 24 måneder (4 faser). Helseeffektene blir målt ved unngåtte anfall og kvalitetsjusterte leveår.

I alle fire fasene kan pasientene bli anfallsfrie (dette var det ingen pasienter som opplevde i analysen), få redusert antall anfall ($\leq 50\%$ reduksjon i anfall), ingen reduksjon av anfall eller oppleve bivirkninger. I de to siste tilfellene vil pasienten endre behandling. Pasienter som seponerer behandling med lakosamid vil fortsette på standardbehandling som definert i komparatorarmen. Dersom pasienten ikke svarer på denne behandlingen vil en ny kombinasjon av eksisterende preparater forsøkes.

Standardbehandling i analysen består av følgende virkestoffer i ulike kombinasjoner: karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, topiramid og valproat.

Nytteestimat ble hentet fra en publikasjon av Messori et al (1998) [4]. Analysens resultater viste seg sensitive for nytteestimatene, og dette utgjorde et punkt som Legemiddelverket etterspurte ytterligere informasjon rundt.

Bare direkte kostnader ble inkludert i modellen, og dette var kostnader i forbindelse med:

- anfallshåndtering → antatt å være høyere i gruppen som blir behandlet med placebo
- generell håndtering → antatt å være lik for de to behandlingsgruppene
- ingen anfallsreduksjon-håndtering → antatt å være høyere i placebogruppen
- bivirkningshåndtering → antatt å være høyere i placebogruppen
- legemiddelbruk → høyere i gruppen som blir behandlet med lakosamid

Et estimat på de ulike behandlingkostnadene ble forsøkt funnet ved hjelp fra en lege ved Epilepsisenteret SSE, men med forbehold om at disse kostnadene er veldig individuelle.



Resultat

Sannsynligheten for å oppnå anfallsreduksjon for pasienter som er ukontrollert på minst to andre antiepileptika er estimert til å være 47 % høyere for pasienter som behandles med lakosamid sammenlignet med behandling med placebo som tilleggsbehandling.

I analysens base case resulterte en tilleggsbehandling med lakosamid i

6 730 unngåtte anfall og en gevinst på 38 kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med placebo som tilleggsbehandling i en kohort på 1000 pasienter. Ekstrakostnaden ved behandling med lakosamid over en to-årsperiode er 8 823 kroner per pasient sammenlignet med placebo. Dette resulterer i en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER) på 244 104 kr/QALY.

Legemiddelverkets hovedinnvending til det innsendte materialet var valg av komparator. Det finnes i dag mange tilleggsbehandlinger i epilepsibehandlingen og det er lite trolig at ingen tilleggsbehandling (placebo) er realistisk komparator. Med bakgrunn i dette mente Legemiddelverket at komparatoren i analysen bør være den mest relevante aktive behandling.

5.2 Ettersendt kostnadsminimeringsanalyse

Etter Legemiddelverkets brev med presisering av uklare punkter samt møte sendte søker inn en oppdatert legemiddeløkonomisk analyse som vurderte legemiddelkostnadene ved bruk av de mest brukte legemidlene innenfor andrelinjebehandling/tilleggsbehandling av partiell epilepsi. Disse legemidlene ble valgt på bakgrunn av en studie utført ved Epilepsisenteret SSE som så på klinisk bruksmønster av ulike antiepileptika [5]. Denne studien skiller ikke på epilepsidiagnose eller monoterapi/tilleggsbehandling. Legemiddelverket mener derfor det er vanskelig å si ut fra denne studien, om de valgte legemidlene vil være de mest relevante sammenligningsalternativene for behandling med lakosamid.

Søker valgte å endre analysemetode på grunn av manglende sammenlignende dokumentasjon som kunne støtte opp under eventuelle forskjeller mellom lakosamid og de eksisterende behandlingsalternativene. Basert på klinisk dokumentasjon for de valgte komparatorene og uttalelse fra NICE om at kostnadsminimering kan være passende i denne sammenheng [6], valgte søker å utføre en kostnadsminimeringsanalyse. I den ser man på forskjellen i kostnader mellom de ulike alternativene og viser til at lakosamid ikke ville bli det dyreste alternativet på markedet.



Tabell 2: Prissammenligning per pasient (tatt fra refusjonssøknad, men med oppdaterte priser)

Legemiddel (virkestoff)	Doseringsintervall ¹	Kostnad per dag (AUP ekskl. mva)	Antatt gjennomsnittsdosering per dag ²	Kostnad per dag (AUP ekskl. mva)	Kostnad per år (AUP ekskl. mva)
Lakosamid (Vimpat)	200 – 400 mg	28,5 – 55,8	300 mg	42,1	15 367
Levetiracetam (Keppra)	1000 – 3000 mg	19,7 – 57	2000 mg	37,3	13 615
Topiramate (Topimax)	200 – 400 mg ³	19,8 – 38,6	300 mg	32	11 680
Zonisamid (Zonegran)	300 – 500 mg	44,2 – 68,8	400 mg	49,3	17 995
Pregabalin (Lyrica)	150 – 600 mg	13,9 - 28	450 mg	26,4	9 636

Priser hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase, juni 2009.

Som vist i tabellen er lakosamid det nest dyreste alternativet etter zonisonid (Zonegran) dersom man vurderer etter gjennomsnittsdosering og laveste dosering. Når det gjelder maksimaldosering ligger lakosamid (Vimpat) som det tredje rimeligste alternativet etter pregabalin (Lyrica) og topiramate (Topimax).

Det er her vanskelig å vurdere hvilket legemiddel som totalt sett blir det rimeligste alternativet. Dette kommer av at doseringen for disse legemidlene er avhengig av individuell vurdering, samtidig som doseringsintervallene i flere tilfeller er brede.

5.3 Legemiddelverkets vurdering

Resultatet i den første analysen ligger an til å vise at lakosamid *kan* være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ, men de påpekte uklare punktene gjør at man ikke kan konkludere med at dette faktisk er tilfellet.

De viktigste uklare punktene som Legemiddelverket ønsket utfyllende opplysninger rundt vil trolig ikke kunne oppfylles på en tilfredsstillende måte grunnet manglende dokumentasjon. Dette gjør at Legemiddelverket har akseptert en forenklet analyse som tilleggdokumentasjon.

Legemiddelverket mener at kostnadsminimeringsanalysen alene trolig hadde vært utilstrekkelig for å vurdere om lakosamid er et refusjonsverdig behandlingsalternativ for tilleggsbehandling ved partiell epilepsi. Virkestoffet er nytt på markedet, har ikke dokumentasjon på at det er like bra eller bedre enn eksisterende tilleggsbehandling og

¹ Hentet fra SPC

² Hentet fra SPC

³ Doseringsintervallet er hentet fra SPC og gjennomsnittsdoseringen er justert ned til DDD som er 300 mg.



kommer ikke ut som et av de rimeligste behandlingsalternativene. Samtidig er det heller ikke det dyreste alternativet på markedet.

Basert på de to analysene mener Legemiddelverket lakosamid kan anses å være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for de pasienter som ikke oppnår sykdomskontroll med de etablerte og mest brukte behandlingsalternativene.

Søker har også tilbudt seg å sende inn en oppdatert analyse som viser dosering av lakosamid (Vimpat) i klinisk praksis, antall behandlede pasienter og markedsandeler for preparatet innen tre år (2012) etter refusjonsinnvilging.

5.3.1 Budsjettmessige konsekvenser

Budsjettanalysen i den opprinnelige søknaden viste at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for lakosamid (Vimpat) ville lede til en utgiftsvekst for folketrygden som ville overstige fem millioner etter fem år (bagatellgrensen). Etter at søker sendte inn utfyllende opplysninger på forespørsel fra Legemiddelverket var også budsjettanalysen oppdatert og utgiftene var nå under bagatellgrensen.. Legemiddelverket er imidlertid ikke fullt ut enig med søker i deres antagelser om behandlingsalternativer i den oppdaterte budsjettanalysen.

Lakosamid (Vimpat) vil trolig kunne erstatte andre andre- eller tredjevalgslegemidler, for eksempel levetiracetam, topiramate, zonisamid eller valproate, som angitt i Norsk legemiddelhandboks behandlingsanbefaling, se over.

Tabell 3: Anslag på omsatte DDD for lakosamid (fra opprinnelig refusjonssøknad)

År	2009	2010	2011	2012	2013
Omsetning DDD	77 500	155 000	232 500	310 000	372 000
Antall pasienter	250	500	750	1 000	1 200



Tabell 4: Legemiddelverkets anslag på budsjettmessige konsekvenser

	<i>Pris per døgndose (AUP inkl. mva)</i>	<i>Merkostnad ved bruk av lakosamid (Vimpat)</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>
<i>Lakosamid (Vimpat) (300 mg)</i>	52,6						
<i>Levetiracetam (Keppra) (2000 mg)</i>	46,6	6,0	418 500	837 000	1 255 500	1 674 000	2 008 800
<i>Topiramat (Topimax) (300 mg)</i>	40,0	12,6	878 850	1 757 700	2 636 550	3 515 400	4 218 480
<i>Zonisamid (Zonegran) (400 mg)</i>	61,6	- 9,0	- 627 750	- 1 255 500	- 1 883 250	- 2 511 000	- 3 013 200

Det er vanskelig å si med sikkerhet hvilke eksisterende behandlingsalternativ lakosamid (Vimpat) i størst grad vil erstatte.

Tabellen over viser merkostnad i år 1-5 dersom behandling med lakosamid erstatter kun ett av behandlingsalternativene. Dette vil imidlertid ikke være tilfellet i klinisk praksis, behandling med lakosamid vil sannsynligvis erstatte alle behandlingsalternativene i ulik grad. Siden ingen av eksemplene vist i tabellen over vil gi en merkostnad på over fem millioner etter fem år, så vil heller ikke en kombinasjon av disse, som er mer realistisk, føre til at denne grensen overskrides.

I tillegg anser Legemiddelverket at pasientantallet som ligger til grunn for beregning av merkostnad er noe overestimert. Dermed vil merkostnadene kunne bli noe lavere enn det som vises for år 5 i tabellen over.

Ved å vurdere merkostnaden av lakosamid (Vimpat) i forhold til disse alternativene, så vil trolig ikke en innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for lakosamid (Vimpat) lede til en utgiftsvekst for folketrygden som overstiger fem millioner etter fem år.

6 DISKUSJON

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon anser Legemiddelverket at lakosamid vil kunne representere et nyttig behandlingsalternativ for pasienter som til tross for behandling med etablert tilleggsbehandling ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll.



Som vist over ligger kostnaden ved behandling med lakosamid noe over kostnaden for behandling med de vanligste og etablerte tilleggsbehandlingene for partiell epilepsi. Legemiddelverket anser imidlertid ikke at lakosamid vil erstatte de etablerte tilleggsbehandlingene, men vil være et alternativ for de som ikke oppnår sykdomskontroll med disse. Søker estimerer at potensiell pasientpopulasjon for lakosamid vil være 1200-1500 pasienter. Legemiddelverket mener imidlertid at dette er et optimistisk estimat, og forventer at pasientpopulasjonen i realiteten vil være mindre.

Samlet sett anser Legemiddelverket det for overveiende sannsynlig at lakosamid vil kunne være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll med etablert tilleggsbehandling.

7 VEDTAK

Etter en totalvurdering innvilger Legemiddelverket forhåndsgodkjent refusjon for lakosamid (Vimpat). Refusjon innvilges etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter ≥ 16 år som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
N88	Epilepsi	34	G40	Epilepsi	34

Vilkår:

34 Mikstur/sirup refunderes kun til pasienter som ikke kan svelge tablett

Søker skal innen tre år (2012) etter refusjonsinnvilging sende inn en oppdatert analyse som viser dosering av lakosamid (Vimpat) i klinisk praksis, antall behandlede pasienter og markedsandeler for preparatet.



Statens legemiddelverk, 17-06-2009

Hilde Røshol

Hilde Røshol (e.f.)
fungerende seksjonssjef

Berte Hedding
Berte Hedding
forsker

Kristin Tjønn
Kristin Tjønn
forsker



8 REFERANSER

1. Leif Gjerstad, E.T., *Hva er epilepsi?* Tidsskrift for den Norske Lægeforening, 2003. **10**(123): p. 1359-1361.
2. Gjerstad L., T.E., Røste G.K., *Behandling av epilepsi.* Tidsskrift for den Norske Lægeforening, 2003. **13**(123): p. 1864-1868.
3. *Norsk Legemiddelhåndbok for Helsepersonell*, A. Vilberg, Editor. 2007, Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok.
4. Messori A., T.S., Becagli P., Cincotta M., Labbate M.G., Zaccara G., *Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis.* Eur J Clin Pharmacol, 1998. **53**(6): p. 421-427.
5. Landmark C.J., R.E., Johannessen S.I., *Clinical use of antiepileptic drugs at a referral centre for epilepsy.* Seizure, 2007. **16**(4): p. 356-364.
6. NICE, *Newer drugs for epilepsy in adults. Technology appraisal 76.* 2004, NHS.

(1) Avsender (forvaltningsorganets stempel)

Statens legemiddelverk
Norwegian Medicines Agency



Melding om rett til å klage over forvaltningsvedtak

(Forvaltningsloven § 27 tredje ledd)

(2) Dato

17.06.2009

(3) Mottaker (navn og adresse)

UCB Pharma

(4) Klageinstans

Helse- og omsorgsdepartementet

Denne meldingen gir viktige opplysninger hvis De ønsker å klage over vedtak De har fått underretning om.

Klagerett	De har rett til å klage over vedtaket.
Hvem kan De klage til?	Klagen sender De til oss, dvs. det organet som er ført opp i rubrikk (1). Hvis vi ikke tar klagen til følge, sender vi den til klageinstansen, jf. rubrikk (4).
Klagefrist	Klagefristen er tre - 3 - uker fra den dag De mottar dette brevet. Det er tilstrekkelig at klagen er postlagt før fristen går ut. Dersom De klager så sent at det kan være uklart for oss om De har klaget i rett tid, bør De oppgi datoen for når De mottok dette brevet. Dersom De klager for sent, kan vi se bort fra klagen. De kan søke om å få forlenget fristen, og da må De oppgi årsaken til at De ønsker det.
Rett til å kreve begrunnelse	Dersom De mener vi ikke har begrunnet vedtaket vårt, kan De kreve en slik begrunnelse før fristen går ut. Ny klagefrist blir da regnet fra den dagen De mottar begrunnelsen.
Innholdet i klagen	De må presisere <ul style="list-style-type: none">– hvilket vedtak De klager over– årsaken til at De klager– den eller de endringer som De ønsker– eventuelt andre opplysninger som kan ha betydning for vurderingen av klagen Klagen må undertegnes.
Utsetting av gjennomføringen av vedtaket	Selv om De har klagerett, kan vedtaket vanligvis gjennomføres straks. De kan imidlertid søke om å få utsatt gjennomføringen av vedtaket til klagefristen er ute eller til klagen er avgjort.
Rett til å se saksdokumentene og til å kreve veiledning	Med visse begrensninger har De rett til å se dokumentene i saken. Reglene om dette finnes i forvaltningsloven § 18 og § 19. De må i tilfelle ta kontakt med oss, jf. rubrikk (1). De vil da få nærmere veiledning om adgangen til å klage, om framgangsmåten og om reglene for saksbehandlingen.
Kostnader ved klagesaken	De kan søke om å få dekket utgifter til nødvendig advokathjelp etter reglene om fritt rettsråd. Vanligvis gjelder visse inntekts- og formuesgrenser. Fylkesmannen eller Deres advokat kan gi nærmere opplysninger om dette. Hvis vedtaket er blitt endret til Deres fordel, kan De etter forvaltningsloven ha krav på å få dekket vesentlige kostnader som har vært nødvendige for å få endret vedtaket. Klageinstansen (jf. rubrikk (4)) vil orientere Dem om retten til å kreve slik dekning.
Klage til Sivilombudsmannen	Hvis De mener at De har vært utsatt for urett fra den offentlige forvaltnings side, kan De klage til Stortingets ombudsmann for forvaltningen (Sivilombudsmannen). Sivilombudsmannen kan ikke selv endre vedtaket, men kan gi sin vurdering av hvordan den offentlige forvaltning har behandlet saken, og om det er gjort eventuelle feil eller forsømmelser. Dette gjelder likevel ikke i saker som er avgjort av Kongen i statsråd. Dersom De nå får Deres klage avgjort i statsråd fordi Kongen er klageinstans, kan De derfor ikke senere bringe saken inn for Sivilombudsmannen.

Særlige opplysninger