



## Refusjonsrapport – Eslikarbazepinacetat (Zebinix) til tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering

### 1 OPPSUMMERING

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

**Medisinsk godkjent indikasjon:** Zebinix er indisert som tilleggsbehandling hos voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

**Refusjon er søkt med følgende informasjon:** tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne pasienter 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.

Den eksakte virkningsmekanismen til eslikarbazepinacetat er ukjent.

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

Effekt og sikkerhet av eslikarbazepinacetat er vist i tre dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og 1200 mg en gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med 50 % reduksjon i anfallsfrekvens i alle fase III-studier var 19 % for placebo, 21 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 36 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

**Resultat:**

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon anser Legemiddelverket at eslikarbazepinacetat 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 eslikarbazepinacetat vil kunne være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll med etablert tilleggsbehandling.

**Vedtak:**

Etter en totalvurdering av refusjonssøknaden og egne analyser innvilger Legemiddelverket forhåndsgodkjent refusjon for eslikarbazepinacetat (Zebinix). Refusjon innvilges etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

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

Refusjonskoder:

**ICPC**

<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>
N88	Epilepsi

**ICD**

<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>
G40	Epilepsi

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUKSJON/BAKGRUNN</b> .....	<b>4</b>
3.1	EPILEPSI.....	4
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	4
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED ESLIKARBAZEPINACETAT (ZEBINIX)</b> .....	<b>6</b>
4.1	SAMMENLIGNING MOT ALTERNATIV BEHANDLING .....	6
4.2	OPPSUMMERING.....	8
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ESLIKARBAZEPINACETAT (ZEBINIX)</b> .....	<b>8</b>
5.1	INNSENDT ANALYSE.....	9
5.2	LEGEMIDDELVERKETS ANALYSE .....	9
5.2.1	<i>Legemiddelkostnader</i> .....	9
5.2.2	<i>Zebinix</i> .....	10
5.2.3	<i>Vimpat</i> .....	10
5.2.4	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer</i> .....	11
5.2.5	<i>Budsjettmessige konsekvenser</i> .....	11
<b>6</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>VEDTAK</b> .....	<b>13</b>
<b>8</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>15</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Eisai AB

Preparat: Zebinix  
Virkestoff: eslikarbazepinacetat  
Indikasjon: Tilleggsbehandling hos voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

ATC-nr: N03AF04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 02-10-2009  
Saksbehandling startet: 09-10-2009  
Vedtak fattet: 11-01-2010  
Saksbehandlingstid: 94 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. Det vil i denne sammenheng hovedsakelig dreie seg 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 ved partielle anfall [2]:

**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 Topiramet	Gabapentin Pregabalin Fenytoin Zonisamid Vigabatrin Felbamat

Lakosamid var ikke på markedet da denne tabellen ble utarbeidet, men er anbefalt som tilleggsbehandling hos voksne med partielle anfall med eller uten generalisering. Refusjonsberettiget bruk for lakosamid er tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til pasienter i alderen 16 år eller eldre som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.

#### 4 BEHANDLING MED ESLIKARBAZEPINACETAT (ZEBINIX)

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

Effekt og sikkerhet av eslikarbazepinacetat er vist i tre dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase III-studier med 1049 voksne pasienter med behandlingsrefraktær partiell epilepsi som samtidig brukte ett til tre antiepileptika. De mest brukte antiepileptika som grunnbehandling var karbamazepin, valproat, lamotrigin og levetiracetam. Okskarbazepin og felbamat var ikke tillatt som samtidig behandling i disse studiene. Eslikarbazepinacetat ble undersøkt i doser på 400 mg, 800 mg og 1200 mg, en gang daglig. Eslikarbazepinacetat 800 mg en gang daglig og 1200 mg en gang daglig var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn til å redusere anfallsfrekvens i en 12 ukers vedlikeholdsperiode. Andelen av pasienter med 50 % reduksjon i anfallsfrekvens i alle fase III-studier var 19 % for placebo, 21 % for eslikarbazepinacetat 400 mg, 34 % for eslikarbazepinacetat 800 mg og 36 % for eslikarbazepinacetat 1200 mg daglig. Dosering på 800 mg daglig er i samsvar med preparatomtalens vedlikeholdsdose for eslikarbazepinacetat (Zebinix)[3]. Legemiddelverket har vært i kontakt med sykehusfarmasøyt ved det nasjonale epilepsisykehuset (Epilpepsisenteret- SSE). Det ble her bekreftet at dosering av eslikarbazepinacetat trolig vil ligge rundt 800 mg/dag, med mindre det foreligger interaksjonspotensiale med andre legemidler.

Svimmelhet og somnolens er svært vanlige bivirkninger ved behandling med eslikarbazepinacetat. Bruk av eslikarbazepinacetat er forbundet med forlenget PR-intervall. I placebokontrollerte studier med 1192 voksne pasienter med partielle anfall (856 pasienter behandlet med eslikarbazepinacetat og 336 behandlet med placebo), fikk 45,3 % av pasientene behandlet med eslikarbazepinacetat og 24,4 % av pasientene behandlet med placebo bivirkninger. Bivirkningene var vanligvis milde til moderate og oppsto hovedsakelig i løpet av de første behandlingsukene med eslikarbazepinacetat.

##### 4.1 Sammenligning mot alternativ behandling

Det er ikke utført noen direkte sammenlignende studier som sammenligner eslikarbazepinacetat direkte med annen tilleggsbehandling hos voksne med partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

I den legemiddeløkonomiske analysen søker presenterte var lakosamid valgt som komparator. Legemiddelverket mener at tolerabilitet, effekt og bivirkninger er sammenlignbare mellom de to preparatene. På bakgrunn av dette anses sammenligningsalternativet, lakosamid, for å være relevant. 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 to 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  $\geq 50$  % 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. Sykehusfarmasøyt ved Epilepsisenteret, SSE, kunne også bekrefte at doseringen av lakosamid i hovedsak vil ligge på rundt 400 mg/ dag. Dette er i samsvar med preparatomtalen for lakosamid (Vimpat)[4].

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.

Da ingen direkte sammenligning mellom eslikarbazepinacetat og lakosamid var tilgjengelig foretok søker en indirekte sammenligning mellom disse preparatene. Det ble inkludert tre fase 3 studier på eslikarbazepinacetat og to på lakosamid i analysen. Andel som responderte på behandlingen ble justert ved å kalkulere en gjennomsnittlig placeborespons, og kombinere dette med relative effekter av lakosamid og eslikarbazepinacetat versus placebo:

**Tabell 2: andel respondere**

	% respondere (50 % reduksjon i anfall)	2,5 % credible interval	97,5 % credible interval
Placebo	19,1 %	15,8 %	22,7 %
Vimpat (lakosamid) 400 mg/dag	34,4 %	13,3 %	64,6 %
Zebinix (eslikarbazepinacetat) 800 mg/dag	37,4 %	18,1 %	62,0 %

Kilde: Refusjonssøknad

## 4.2 Oppsummering

Når det gjelder sammenligning av effekt av eslikarbazepinacetat og lakosamid tyder studiene over på at de har tilsvarende anfallsforebyggende effekt som tilleggsbehandling hos voksne med partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering. Legemiddelverket mener at det er så store likheter i tolerabilitet, effekt og bivirkningsprofil at preparatene kan anses som tilsvarende. Da både eslikarbazepinacetat og lakosamid har vært på markedet i forholdsvis kort tid (siden januar 2009) kan bivirkningsprofilen være mer varierende enn antatt.

## 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ESLIKARBAZEPINACETAT (ZEBINIX)

I forbindelse med innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon av lakosamid (Vimpat), et antiepileptikum med tilsvarende medisinsk indikasjon som eslikarbazepinacetat (Zebinix), ble lakosamid vurdert til å kunne være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for de pasientene som ikke oppnår sykdomskontroll med de etablerte og mest brukte behandlingsalternativene. Som beskrevet i kapittel 4.1 viser effektdokumentasjonen for eslikarbazepinacetat sammenlignbare effekter med lakosamid. Som følge av dette mener Legemiddelverket at det er tilstrekkelig å gjøre en sammenligning av legemiddelkostnader for eslikarbazepinacetat mot lakosamid for å vurdere om eslikarbazepinacetat er et kostnadseffektivt og refusjonsverdig behandlingsalternativ.

Valg av kostnadsminimeringsanalyse skal vanligvis skje ved sammenlikning av tiltak som har lik effekt. Lik effekt innebærer også bivirkningsprofil, noe som forekommer svært sjelden. I dette tilfellet finnes det lite informasjon om bivirkningsprofilen til eslikarbazepinacetat da det har vært relativt kort tid på markedet. Dette gjelder til dels også for lakosamid som kom på markedet januar 2009.



Legemiddelverket mener, basert på den vedlagte kliniske dokumentasjonen og trass i stor usikkerhet knyttet til indirekte sammenlikning av effektdata, at det er rimelig å anta at behandlingene med eslikarbazepinacetat eller lakosamid av epilepsi er tilnærmet likeverdige.

Legemiddelverket er interessert i hvilken dosering som benyttes i klinisk praksis. Som nevnt tidligere kontaktet Legemiddelverket Epilepsisenteret- SSE, og fikk bekreftet at doseringene søker oppgir basert på preparatomtalen for legemidlene reflekterer klinisk praksis.

I kostnadsminimeringsanalysen beskrives dagskostnadene for bruk av de respektive legemidlene. Prisene er oppgitt i AUP ekskludert merverdiavgift. Dette er fordi merverdiavgift er en overføring og ikke en reel kostnad. Legemiddelkostnadene er oppgitt i pris per pakning, for så å brytes ned i pris per dag. Doseringen er som beskrevet i avsnitt 4.1 antatt å være 800 mg /dag for eslikarbazepinacetat og 400 mg/dag for lakosamid.

### **5.1 Innsendt analyse**

Søker sendte opprinnelig inn en cost-utility analyse med kvalitetsjusterte leveår (QALY) som effektmål, der eslikarbazepinacetat ble sammenliknet med lakosamid. Lakosamid representerer den tilleggsbehandling for partiell epilepsi som senest fikk refusjon i Norge som et ytterligere alternativ for pasienter som fortsatt er ukontrollerte i sin sykdom med andre antiepileptika. Utfallsmålet er en reduksjon i anfallsfrekvens på 50 % eller mer.

Legemiddelverket valgte å gå bort fra den opprinnelige analysen og heller foreta en kostnadsminimeringsanalyse fordi Legemiddelverket mener effekten av de to legemidlene er sammenliknbar. Ettersom lik effekt blir antatt er tanken at eslikarbazepinacetat vil være et kostnadseffektivt og refusjonsverdig alternativ dersom legemiddelkostnadene ved bruk av eslikarbazepinacetat er lavere enn eller like som ved behandling av lakosamid.

### **5.2 Legemiddelverkets analyse**

#### **5.2.1 Legemiddelkostnader**

Legemiddelverket har gjort en sammenlikning av kostnader ved ulike doseringer av de to legemidlene. Prisene er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. Doseringsintervallet er hentet fra preparatomtalen for de respektive legemidlene. I kostnadsminimeringsanalysen benyttes den mest vanlige doseringen hentet fra preparatomtalen og som beskrevet også er den doseringen som reflekterer klinisk praksis.

## 5.2.2 Zebinix

### Dosering

Zebinix skal legges til eksisterende krampeløsende behandling. Anbefalt startdose er 400 mg en gang daglig som bør økes til 800 mg en gang daglig etter en til to uker. Avhengig av individuell respons, kan dosen økes til 1200 mg en gang daglig [3].

**Tabell 3: priser**

Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Enhetspris AIP	Maks AUP	Enhetspris AUP	Enhetspris AUP ekskl. mva
800 mg	30	1455,03	48,50	1926,50	64,22	51,37

Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase 15.12.09

**Tabell 4: kostnader ved ulike døgndoser**

Dose	Styrker	Pris per dag
400 mg	400 mg (800 mg/2)	25,69
800 mg	800 mg	51,37
1200 mg	(800 mg + 400 mg (800 mg/2))	77,06

## 5.2.3 Vimpat

### Dosering

Vimpat finnes i flere pakninger og styrker, der hvor det er flere pakninger som er markedsført står andre pakningsalternativer i parentes. Vimpat må tas to ganger daglig. Anbefalt startdose er 50 mg to ganger daglig, som bør økes til en initiell terapeutisk dose på 100 mg to ganger daglig etter en uke. Avhengig av respons og tolerabilitet kan vedlikeholdsdosen økes med ytterligere 50 mg hver uke til maksimal dose på 400 mg (200 mg to ganger daglig) [3].

**Tabell 5: priser**

Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Enhetspris AIP	Maks AUP	Enhetspris AUP	Enhetspris AUP ekskl. mva
50 mg	56 (14)	371,35	6,63	517,80	9,26	7,41
100 mg	56 (14)	737,44	13,17	993,70	17,74	14,19
150 mg	56 (14)	1106,11	19,75	1472,90	26,30	21,04
200 mg	56	1474,83	26,34	1952,30	34,86	27,88

Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase 15.12.09

**Tabell 6: kostnader ved ulike døgndoser**

Dose	Styrker	Pris per dag
100 mg	50 mg x 2	14,82
200 mg	100 mg x 2	28,38
300 mg	150 mg x 2	42,08
400 mg	200 mg x 2	55,76

#### 5.2.4 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Som beskrevet over tyder effektdokumentasjonen for eslikarbazepinacetat på sammenlignbare effekter med lakosamid. Med sammenlignbare effekter gjenstår kun en sammenligning av kostnader for å vurdere kostnadseffektiviteten av eslikarbazepinacetat. Tanken er at dersom kostnadene for behandling med eslikarbazepinacetat ikke overstiger kostnadene for behandling med lakosamid, er eslikarbazepinacetat også et kostnadseffektivt og refusjonsverdig alternativ for den aktuelle pasientgruppen.

Tabellen under viser Legemiddelverkets kostnadsminimeringsanalyse med priser (eks mva), og doseringer i tråd med preparatomtalen for legemidlene, som og tilsvare doseringen som reflekterer klinisk praksis.

**Tabell 7: kostnadsminimeringsanalyse**

Legemiddelkostnad	Zebinix	Vimpat	Differanse
Pris, NOK per pakning (800 mg 30 stk. vs. 200 mg 56 stk.)	1541,2	1561,84	
Dose	800 mg	400 mg	
Legemiddelkostnad, pris per dag	51,37	55,76	-4,39

Kilde: Legemiddelverket

Som vist i tabellen er eslikarbazepinacetat 4,39 kr, eller er 8,55 % billigere enn lakosamid per dag gitt at preparatomtalen presenterer dosering benyttet i klinisk praksis.

#### 5.2.5 Budsjettmessige konsekvenser

Budsjettanalysen i refusjonssøknaden viste at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for eslikarbazepinacetat ville lede til en utgiftsvekst for folketrygden som vil overstige fem millioner i år fem (bagatellgrensen). I beregninger av bagatellgrensen kan det gjøres fratrukk for utgifter til gamle legemidler som vil erstattes av eslikarbazepinacetat. Dette har ikke søker gjort, og vil på bakgrunn av dette ende med en sum som overstiger bagatellgrensen. Legemiddelverket har utført beregninger av bagatellgrensen som inkluderer slike fratrukk. Eslikarbazepinacetat vil trolig kunne erstatte andre andre- eller tredjevalgslegemidler, for eksempel, topiramet, valproat, gabapentin, pregabalen, zanosamid, vigabatrin, felbamet og lakosamid. Grunnen til at Zebinix ikke bare erstatter tredjelinjebehandling er at det ved

optimal farmakoterapi er ønskelig at pasientene bruker to antiepileptika fremfor tre da risikoen for bivirkninger kan øke.

Tabellen under viser antatte pasienter som vil bruke eslikarbazepinacetat, og gjennomsnittelig behandlingdager. Refusjonssøker har beregnet tall for 2009 til 2013. Legemiddelverket ønsker at beregningene begynner i det året legemiddelet får refusjon, altså 2010. Legemiddelverket har derfor estimert tall for 2014, med en økning på 25 % i antall pasienter fra 2013 til 2014.

**Tabell 8: Anslag på omsatte DDD for eslikarbazepinacetat**

År	2010	2011	2012	2013	2014
Omsetning DDD	25 200	61 600	100 000	150 000	187 500
Antall pasienter	140	280	400	500	625
Gjennomsnittlig dager med behandling	180	220	250	300	350

Kilde: Legemiddelverket, basert på tall fra Eisai, refusjonssøknad

**Tabell 9: Legemiddelverkets anslag på budsjettmessige konsekvenser.**

	Pris per døgndose (AUP inkl.mva)	Mer-kostnad ved bruk av Zebinix	2010	2011	2012	2013	2014	Mer-utgifter
Eslikarbazepinacetat (Zebinix 800 mg)	64,25		1,6 mill	4 mill	6,5 mill	10 mill	14 mill	
Lakosamid (vimpat 400 mg)	69,72	-5,52	1,8 mill	4 mill	7 mill	10 mill	15 mill	-1 mill
Zanosamid (Zonegran 400 mg)	61,4	2,8	1,5 mill	4 mill	6 mill	9 mill	15 mill	0,6 mill
Topiramamat (Topimax 300 mg)	37,08	27,17	0,9 mill	2 mill	3,7 mill	5,5 mill	8 mill	6 mill
Levetiracetam (keppra 300 mg)	47,38	16,87	1 mill	3 mill	5 mill	7 mill	10 mill	4 mill

Kilde: Legemiddelverket. Beløpene er avrundet.

Det er imidlertid vanskelig å si med sikkerhet hvilke eksisterende behandlingsalternativ eslikarbazepinacetat i størst grad vil erstatte, men det er mye som tilsier at den største andelen vil gå fra pasienter som bruker lakosamid eller zanosamid. Andre potensielle behandlingsalternativer eslikarbazepinacetat kan erstatte er topiramamat, levetiracetam, eventuelt vigabatrin og felbamat. Sistnevnte brukes lite på grunn av potensielt alvorlige bivirkninger fra beinmarg og lever. Bruken av vigabatrin er nå sterkt begrenset grunnet faren for innskrenket synsfelt[2, 5].

Når det gjelder gabapentin og pregabalin har disse legemidlene også indikasjon for smertebehandling i livets slutfase, og det er trolig her salget er størst, så andelen eslikarbazepinacetat vil fortrenge av dette er nok minimal.

Tabellen over viser merkostnaden i år ett til fem dersom behandling med eslikarbazepinacetat erstatter kun ett av behandlingalternativene. Et mer realistisk scenario er at eslikarbazepinacetat erstatter behandlingalternativene i ulik grad. Utgiftsøkningen for eslikarbazepinacetat vil, som vist i tabellen over, kun overstige bagatellgrensen dersom eslikarbazepinacetat kun erstatter topiramat. Dette er et meget lite sannsynlig scenario.

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

## 6 DISKUSJON

På bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon anser Legemiddelverket at eslikarbazepinacetat vil kunne representere et nyttig behandlingalternativ for pasienter som til tross for behandling med etablert tilleggsbehandling ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll. Som vist i tabell 7 ligger kostnadene ved behandling av eslikarbazepinacetat noe under kostnadene for behandling av lakosamid.

Samlet sett anser Legemiddelverket det for overveiende sannsynlig at eslikarbazepinacetat vil kunne være et kostnadseffektivt behandlingalternativ for pasienter i denne pasientgruppen.

## 7 VEDTAK

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

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Tilleggsbehandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering til voksne pasienter som er utilfredsstillende behandlet med etablert annenlinjebehandling.			
<u>Refusjonskoder:</u>			
<b>ICPC</b>		<b>ICD</b>	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>
N88	Epilepsi	G40	Epilepsi

Statens legemiddelverk, 11-01-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)  
seksjonssjef

Beate Valsø  
Saksbehandler

## 8 REFERANSER

1. Gjerstad, L., *Hva er epilepsi?* Tidsskrift for den Norske Lægeforening, ed. N. legeforening. Vol. 10. 2003, Oslo: Tidsskrift for den Norske Lægeforening.
2. Legemiddelhåndbok, N. *Epilepsi*. 2007 [cited; Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>].
3. Preparatomtale. *Preparatomtale Zebinix*. 2009 21.04.2009 [cited.
4. Preparatomtale. *Preparatomtale Vimpat* 2009 24.07.2009 [cited.
5. Nakken, K.O.S.I.J.E.R. *Bivirkninger av nyere antiepileptika*. Tidsskrift for den Norske lægeforening 2000 [cited 2010 04.01]; Available from: [http://www.tidsskriftet.no/?seks\\_id=203367](http://www.tidsskriftet.no/?seks_id=203367).