

Refusjonsrapport – preparat til behandling av epilepsi

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere Zonegran (zonisamid) 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 pkt 7 epilepsia og andre organiske hjernesykdommer, bokstav e).

Indikasjon: Tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering.

Bakgrunn:

Epilepsi betegnes av gjentatte anfall som utløses av plutselige elektriske utladninger i hjernen. Pasientgruppen betegnes av mange ulike årsaker, anfallstyper, prognoser og respons på ulike behandlinger. Det er anslått at 0,7 prosent av befolkningen har epilepsi.

Målsettingen med behandling av epilepsi er å oppnå anfallskontroll.

Legemiddelbehandling er den vanligste behandlingsformen i dag. Legemidler med flere ulike virkningsmekanismer er tilgjengelig.

Zonegran (zonisamid) er et nytt antiepileptikum som ikke er kjemisk beslektet med andre antiepileptika. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men zonisamid synes å virke på spenningsfølsomme natrium- og kalsiumkanaler, og derved avbryte synkronisert nevronal utløsning, redusere spredningen av anfallsutbrudd og avbryte påfølgende epileptisk aktivitet. Zonisamid har også en modulerende effekt på GABA-mediert nevronal hemming.

Resultat:

Effekten av zonisamid ble undersøkt i fire placebokontrollerte studier. Resultatene indikerer at zonisamid kan være effektiv i behandlingen av partiell epilepsi.

Refusjonssøker har foretatt en kostnadsminimering der effekten av zonisamid sidestilles med effekten av levetiracetam. Det finnes imidlertid ingen studier som direkte sammenligner effekten av disse legemidlene. Prisen på zonisamid er noe lavere enn prisen på levetiracetam dersom man sammenligner dosene zonisamid 300 mg og levetiracetam 2000 mg.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Vedtak:

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med Zonegran (zonisamid) kan være kostnadseffektiv behandling av voksne pasienter med partielle anfall.

Statens legemiddelverk vedtar at Zonegran (zonisamid) innvilges refusjon etter § 9 pkt 7, bokstav e) for indikasjonen:

Tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

Med følgende refusjonsvilkår:

- Refusjon omfatter kun:
 - Tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

Og forbehold:

- Innen 2010-07-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av Zonegran (zonisamid) der dokumentasjonen skal inneholde forbruksstatistikk som:
 - Bruk og gjennomsnittlig dosering, inkludert antall pasienter, av zonisamid i klinisk praksis.
 - Markedsandeler i definerte døgndoser i forhold til andre antiepileptika.

Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Zonegran (zonisamid).

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Innholdsfortegnelse

1 OPPSUMMERING	1
INNHALDSFORTEGNELSE.....	3
2 SØKNADSLOGG.....	5
3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....	5
3.1 BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	5
3.1.1 Anfall	5
3.1.2 Forekomst	6
3.1.3 Pasienter med behov for tilleggsbehandling.....	6
3.1.4 Etiologi	6
3.1.5 Diagnostisering.....	7
3.1.6 Prognose.....	7
3.2 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	7
3.2.1 Behov for et bredt behandlingstilbud.....	8
3.2.2 Legemidler i bruk i Norge i dag [3].....	8
4 BEHANDLING MED ZONISAMID (ZONEGRAN)	10
4.1 INNLEDNING.....	10
4.2 DOSERING	10
4.3 EFFEKTSTUDIER, DESIGN OG RESULTATER	10
4.3.1 Effektstudier, design og endepunkter	10
4.3.2 Effektstudier, resultater	11
4.4 BIVIRKNINGER	12
5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ZONISAMID (ZONEGRAN).....	12
5.1 INNLEDNING.....	12
5.2 REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	12
5.3 HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED VURDERTE BEHANDLINGSSALTERNATIV	12
5.3.1 Dosering med de ulike alternativene	13
5.3.2 Anslag på pasientgruppe og forventet salg.....	13
5.4 STUDIENS KOSTNADSPERSPEKTIV	13
5.5 KOSTNADER.....	13
5.5.1 Direkte kostnader.....	13
5.5.2 Indirekte kostnader og ubestemte kostnader.....	13
5.5.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingssalternativer.....	13
5.5.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	14
5.6 SENSITIVITETSANALYSE.....	14
5.7 DISKONTERING	14
6 DISKUSJON	15
6.1 GENERELT.....	15
6.2 AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED ZONISAMID (ZONEGRAN)	15
6.3 KLINISK DOKUMENTASJON AV ZONISAMID.....	15
6.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN LEGEMIDDELØKONOMISKE ANALYSEN.....	15
6.4.1 Valg av sammenlikningsalternativ.....	15
6.4.2 Dosering ved de ulike alternativene	16
6.4.3 Eksklusjon av indirekte og ubestemte kostnader.....	16
6.4.4 Priser benyttet i søknaden.....	17
6.4.5 Kostnadseffektivitet.....	17

6.4.6 <i>Sensitivitetsanalyse</i>	17
6.5 OPPSUMMERING.....	17
7 KONKLUSJON OG VEDTAK	17
8 REFERANSER	17

2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Eisai AB P.O. Box 573 114 79 Stockholm Sweden
Preparat:	Zonegran
Virkestoff:	Zonisamid
Indikasjon:	Tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering.
ATC-nr:	N03AX15
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2006-03-20 Saksbehandling startet: 2006-03-27 Klokkestopp: 53 dager Vedtak fattet: 2006-09-28 Saksbehandlingstid: 132 dager

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Epilepsi er ikke en sykdom, men symptom på forskjellige tilstander som leder til en anfallsvise funksjonsforstyrrelse i hjernen [1]. Pasienter med epilepsi er svært forskjellige med hensyn på årsaksforhold, anfallstype og prognose, og har dermed forskjellige behov når det gjelder behandling. Dette innebærer at det innen sykdommen er mange varianter.

3.1.1 Anfall

Epilepsi betegnes av gjentatte anfall som utløses av plutselige elektriske utladninger i hjernen. Et epileptisk anfall er uttrykk for en forbigående funksjonsforstyrrelse i hjernen som skyldes en plutselig og ukontrollert forstyrrelse av hjernebarkens signaler, og gir en endring i måten hjernecellene sender signaler til hverandre. Det er et symptom på at noe har skapt en ubalanse i hjernen. Dette kan enten skyldes en forbigående tilstand knyttet til forandringer i kroppen for øvrig, eller være en del av en spesifikk forandring i en eller flere deler av hjernen.

Betegnelsen epilepsi benyttes når det er en vedvarende tendens til å få gjentatte anfall på bakgrunn av en primær hjerneorganisk lidelse. Alle mennesker kan få et epileptisk anfall under spesielle påkjenninger eller ved visse sykdommer. Personer med epilepsi har en lavere terskel for anfall enn andre, og har derfor tendens til gjentatte anfall. Anfallene kan deles inn i to ulike hovedtyper; generaliserte anfall og partielle anfall [1]. Indikasjonen for Zonegran omfatter behandling av partielle anfall. Denne anfallstypen vil derfor være i hovedfokus i denne rapporten.

Varianter av partielle anfall

Partielle anfall er anfall som starter i et bestemt område av hjernen. Vi deler disse inn i fire typer:

- *Enkle partielle anfall* (EPA) varierer avhengig av hvor i hjernen de springer ut fra. Anfall kan for eksempel arte seg som rykning i en hånd, rar følelse i benet, underlig smak, lukt eller sug i magen. Noen har også psykiske symptomer som angst eller frykt. Bevissthet er bevart under anfallet.
- *Komplekse partielle anfall* (KPA) varierer også i utforming. Pasienten har redusert bevissthet under anfallet. Han/hun blir fraværende, stopper ofte å snakke, kan fomle med klærne, gjøre tyggebevegelser, fukte leppene, svelge og/eller repetere ting han/hun holder på med. Noen kan reise seg og gå planløst rundt.
- *Partielle anfall med sekundær generalisering* vil si at enkle eller komplekse anfall går over i et generalisert anfall, som oftest et generalisert tonisk klonisk anfall (GTK-anfall).
- *Status epilepticus* kjennetegnes ved at anfallet ikke stopper, eller at et nytt starter opp rett etter at det foregående har stanset. Denne type anfall krever sykehusinnleggelse.

3.1.2 Forekomst

Omtrent 0,7 prosent av befolkningen har epilepsi [2]. Dette tilsvarer ca 30 000 pasienter. Insidensen er høyest hos pasienter i tidlig barnealder og hos eldre. De fleste nye pasienter med epilepsi oppnår anfallskontroll (70-80 prosent) og noen kan etter hvert slutte med behandlingen. Over 20 prosent av pasienter som har epilepsi er psykisk utviklingshemmede [3]. Av disse finnes det mange med ukontrollert anfallssituasjon. Ti prosent av befolkningen vil en eller annen gang ha et epileptisk anfall.

3.1.3 Pasienter med behov for tilleggsbehandling

Refusjonssøker antar at majoriteten, det vil si om lag 25 500, av epilepsipasientene er voksne. Generelt har mer enn 60 prosent partielle anfall [4]. Dette tilsvarer cirka 15 000 voksne. Av disse vil minst en tredjedel ikke oppnå anfallskontroll med monoterapi, og ha behov for flere antiepileptika. Refusjonssøker antar at antall pasienter er noe større og anslår at om lag 6 100 pasienter vil ha behov for kombinasjonsbehandling. Det faktiske antall pasienter kan være høyere, men dette er usikkert da det mangler data på området.

3.1.4 Etiologi

Årsakene til epilepsi er varierende og kan være alle former for sykdom eller skade av hjernen. Eksempelvis kan mulige årsaker til epilepsi være fødselsskader eller andre skader på hjernen, hjernesvulster, hjerneslag eller tidligere infeksjoner. Ofte finner man ingen direkte årsak til epilepsien hos en pasient.

3.1.5 Diagnostisering

De mange ulike formene for epilepsi nødvendiggjør en grundig utredning av pasienten. En nøyaktig klinisk kartlegging, EEG¹-registreringer, eventuelt kombinert med videoopptak over flere timer, cerebral MR² og spesielle blodprøver med tanke på metabolske årsaker er ofte nødvendig. Genetisk kartlegging kan spesifisere diagnosen ytterligere, men dette har foreløpig ikke fått konsekvenser for behandlingen av pasientene. SPECT³ og PET⁴ kan i enkelte tilfeller gi nyttig informasjon [5].

3.1.6 Prognose

Prognosen avhenger av årsaken til epilepsien hos den enkelte pasient. Barn med absenser har god prognose, og 80 prosent av disse oppnår anfallsfrihet ved behandling med legemidler. Når det gjelder pasienter med GTK-anfall, kan 60 prosent gjøres anfallsfrie ved enkel medikasjon. For pasienter med komplekse partielle anfall uten påvisbare forandringer i hjernen, blir 1/3 anfallsfrie og 1/3 betydelig bedre av behandling med antiepileptika, mens 1/3 fortsetter å ha en del anfall [1]. Mange former for epilepsi hos barn og ungdom forsvinner av seg selv med årene. Andre former kan vedvare, og medisinsk behandling kan være nødvendig livet ut.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Målet for behandlingen er å oppnå anfallskontroll. Det er en spesialistoppgave å starte behandlingen, men det kan være fastlegens oppgave å følge pasienten videre. Mange av pasientene med epilepsi krever særlig oppfølging, og behandlingen kan også være forbundet med bivirkninger. Ofte skjer oppfølging i samarbeid mellom fastlege og spesialist i nevrologi eller pediatri [3]. Epilepsibehandling kan omfatte flere forhold. Eksempler er behandling av enkeltanfall, generell rådgivning (spesielt om anfallsforebyggende forhold), forebyggende medikamentell behandling, behandling ved status epilepticus, kirurgisk behandling, psykologisk/psykiatrisk behandling og psykososiale tiltak [6]. Vi ser nærmere på følgende tre behandlingsområder: anfallsforebyggende tiltak, kirurgi og medikamentell behandling.

1. Anfallsforebyggende tiltak

Ofte utløses anfallet av spesielle situasjoner. Når man igangsetter anfallsforebyggende tiltak ønsker man å kartlegge hvilke faktorer som fører til anfallet, og forebygge anfall ved å bevisst unngå disse. Eksempler kan være søvnmangel, lite mat, stort alkoholforbruk, psykisk stress, lysglimtstimulering, lyder, musikk eller angst.

2. Kirurgi

Kirurgi bør vurderes ved lokalisasjonsrelatert epilepsi dersom man ikke oppnår anfallskontroll med legemidler i løpet av de første årene. Denne type behandling går ut på å fjerne det

¹ EEG: elektroencefalografi: registrering av de små elektriske spenningsvariasjonene i hjernen.

² Cerebral MR: Magnetisk resonanstomografi av storhjernens.

³ SPECT: enfotontomografi.

⁴ PET: positronemisjonstomografi.

anfallsgivende området kirurgisk. Operasjon for epilepsi som har utgangspunkt i temporallappen⁵ er blitt en del av rutinebehandlingen [5].

3. Medikamentell behandling

Medikamentell behandling deles inn i anfallsforebyggende og anfallskuperende behandling. Oppstart med antiepileptika skjer etter to eller flere uprovoserte anfall. Legemiddelbehandling er fortsatt hovedtilbudet til pasientene. Valg av legemiddel avhenger av anfallstype, og det kan være nødvendig å prøve seg fram for å finne det medikamentet som best passer den enkelte pasient. Legemidlene må i de fleste tilfeller tas regelmessig over flere år. Etter 3-5 anfallsfrie år, kan man vurdere å avslutte behandling.

De fleste nye pasienter oppnår anfallskontroll ved monoterapi. Man bør søke den lavest mulige dosen tilpasset terapeutisk effekt og bivirkninger. Noen oppnår anfallskontroll ved lavere plasmakonsentrasjoner enn anbefalt, mens andre trenger høyere [3]. Dersom pasienten ikke oppnår anfallskontroll ved monoterapi, anbefales det å bytte til annen monoterapi. Der dette ikke fører frem, kan kombinasjonsbehandling være aktuelt, herunder tilleggsbehandling med eksempelvis levetiracetam og zonisamid.

3.2.1 Behov for et bredt behandlingstilbud

Pasientgruppen kjennetegnes av store individuelle forskjeller i årsaksforhold, anfallstype, anfallsfrekvens, anfallsvarighet og virkning av behandling. Et legemiddel som gir ønsket effekt hos én pasient, vil ikke nødvendigvis gi den samme virkningen hos en annen pasient. Denne pasienten kan igjen oppnå anfallskontroll ved behandling med et annet legemiddel. Derfor er det viktig å kunne tilby disse pasientene et bredt spekter av ulike legemidler med ulike virkningsmekanismer.

3.2.2 Legemidler i bruk i Norge i dag [3]

I mange år var det bred enighet om at karbamazepin og valproat egnet seg best som førstevalg ved henholdsvis partielle og generaliserte anfall. Behandlingen er forbedret de senere år, men er også mer komplisert ved at flere medikamenter er tatt i bruk mot epilepsi. Det er registrert et stort antall forskjellige medikamenter til bruk mot epilepsi i Norge i dag.

Legemiddelhåndboka [3] viser en oversikt over hvilke legemidler som anbefales som førstevalg, andrevalg eller tredjevalg/tilleggsbehandling ved de ulike anfallstypene. Tabell 1 viser en oversikt over aktuelle legemidler ved ulike varianter av partielle anfall.

⁵ Temporallappen: tinninglappen, en del av storhjernen.

Tabell 1 Medikamentvalg enkle/komplekse partielle anfall med eller uten generalisering

	Førstevalg	Andrevalg	Tredjevalg eller tilleggshandling
Enkle/komplekse partielle anfall uten eller med generalisering	Karbamazepin/ Okskarbazepin, Lamotrigin	Valproat, Topiramet	Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin, Fenytoin, Vigabatrin, Felbamat

Nedenfor følger en oversikt over de preparater som er anbefalt som tilleggshandling eventuelt tredjevalg. Utfyllende opplysninger om zonisamid vil bli gitt i kapittel 4.

Levetiracetam (Keppra)

- Indisert for tilleggshandling av partielle epileptiske anfall med eller uten generalisering hos pasienter over 16 år.
- Har en ukjent virkningsmekanisme som ser ut til å være forskjellig fra kjente mekanismer hos andre antiepileptika.
- Effekten er foreløpig best dokumentert ved partielle anfall, men det er holdepunkter for effekt også ved generaliserte anfall.
- Anbefalt doseringsintervall er 1000 – 3000 mg/dag fordelt på to like doser.
- Refunderes etter blåreseptforskriften § 9.

Gabapentin (Gabapentin, Neurontin)

- Har indikasjonen tilleggshandling ved lokalisasjonsrelatert epilepsi som ikke blir tilfredsstillende kontrollert med tradisjonelle antiepileptika.
- Er en GABA-analog uten direkte effekt på GABA-reseptorer.
- Virker ved partielle anfall med og uten generalisering.
- Normalt doseintervall er 900 – 2400 mg/dag avhengig av respons, fordelt på tre doser.
- Refunderes etter blåreseptforskriften § 9.

Pregabalin (Lyrica)

- Har indikasjonen epilepsi, som tilleggshandling hos voksne med partielle anfall.
- Er en GABA-analog uten GABA-erg effekt som virker ved å binde seg til en komponent av spenningsavhengige kalsiumkanaler i sentralnervesystemet.
- Det er påvist effekt ved partielle anfall med eller uten generalisering.
- Behandling kan initieres med en dose på 150 mg per dag. Individuell respons og tolerabilitet avgjør om dosen kan økes. Maksimaldose er 600 mg per dag fordelt på 2 eller 3 doser.

Fenytoin, vigabatrin og felbamat

- har også indikasjon tilleggshandling ved partielle anfall, men benyttes i liten grad.
- Uønsket bivirkningsprofil gjør at få pasienter blir behandlet med disse preparatene.

4 Behandling med zonisamid (Zonegran)

4.1 Innledning

Indikasjon

Zonegran (zonisamid) har indikasjonen tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering.

Aktuelle pasienter

Zonisamid har indikasjon som tilleggsbehandling, og vil være et alternativ for pasienter med partielle anfall som ikke oppnår anfallskontroll med legemidler benyttet som monoterapi. Refusjonssøker anslår at denne gruppen vil være om lag 6 000 pasienter.

Virkningsmekanisme

Zonisamid er et benzisoksazolderivat og er ikke kjemisk beslektet med andre antiepileptika. Preparatets virkningsmekanisme er ikke helt klarlagt, men det synes å virke på spenningsfølsomme natrium- og kalsiumkanaler, og derved avbryte synkronisert nevronal aktivitet. Dermed avbrytes den påfølgende epileptiske aktiviteten. Andre mulige mekanismer er blant annet å påvirke GABA- og glutamatsystemet, og zonisamid omtales derfor som et bredspektret antiepileptikum [7].

4.2 Dosering

Zonegran kan gis én eller to ganger daglig etter titreringsfasen. Zonegran må legges til eksisterende behandling, og dosen bør titreres ut fra klinisk effekt. Doser på 300 mg til 500 mg per døgn er vist å være effektive, selv om noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler⁶, kan respondere på lavere doser. Anbefalt startdose er 50 mg daglig fordelt på to doser. Etter én uke kan dosen økes til 100 mg daglig, og deretter kan dosen økes med én ukes intervaller, med økninger på inntil 100 mg [7].

4.3 Effektstudier, design og resultater

4.3.1 Effektstudier, design og endepunkter

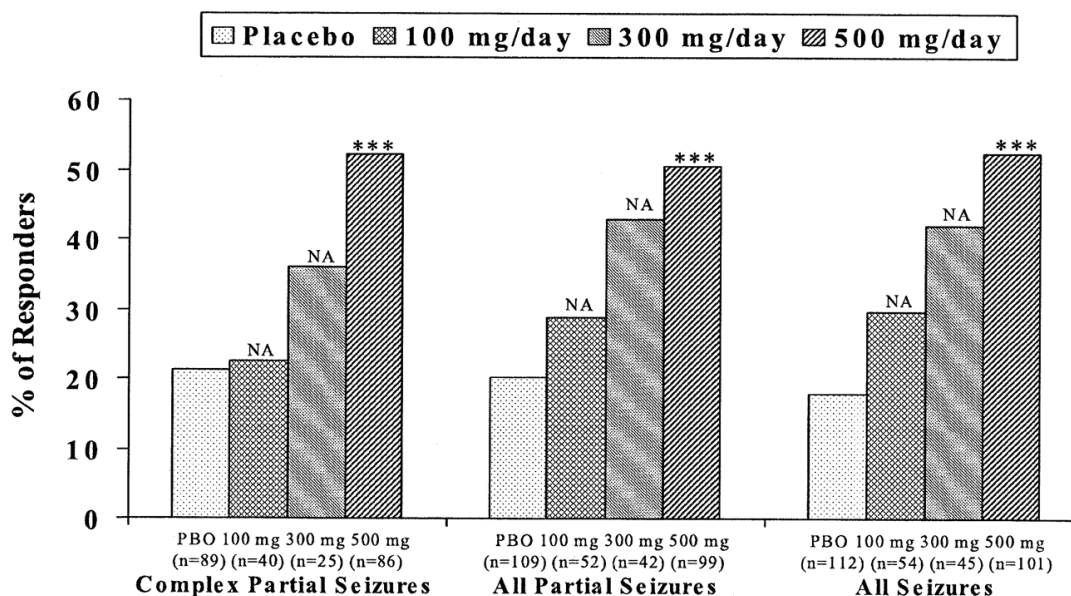
Effekten av zonisamid er undersøkt i fire placebokontrollerte studier [8, 9,10,11]. Studie 302 [8] er den pivotale studien, mens de tre andre er støttende studier. Dette fordi behandlingsvarigheten i deltageres ”steady state” fase ikke tilfredsstilte EMEAs retningslinjer. I de fire studiene fikk totalt 498 pasienter zonisamid, mens 350 pasienter fikk placebo. Behandlingsperioden var opp til 24 uker. Fem åpne videreføringsstudier inngår også i dokumentasjonen. Her inngikk totalt 667 pasienter. Dessverre finnes det ikke, Legemiddelverket bekjent, kliniske studier der zonisamid sammenliknes med andre antiepileptika benyttet som tilleggsbehandling.

⁶ Noen eksempler på CYP3A4-induserende midler er barbiturater, karbamazepin og fenytoin.

I den pivotale studien 302 ble zonisamid gitt som tilleggsbehandling til pasienter med ukontrollerte partielle anfall. Man observerte først anfallene i en kontrollperiode på 12 uker. Et inklusjonskriterium var at pasientene skulle hatt minst tolv partielle anfall i løpet av denne perioden til tross for medisinering med mellom ett og tre andre antiepileptika. 351 pasienter ble randomisert, i forholdet (2:1:1:2), til behandling med henholdsvis placebo og 100 mg, 300 mg og 500 mg zonisamid. Primære endepunkter var endring i frekvens av komplekse partielle anfall og andel respondenter. Respondenter ble definert som pasienter som oppnådde en reduksjon i antall anfall på 50 prosent eller mer. Blant de sekundære endepunktene var antall anfallsfrie dager.

4.3.2 Effektstudier, resultater

Resultatene viste en statistisk signifikant reduksjon av frekvensen partielle komplekse anfall i forhold til kontrollperioden for zonisamid 500 mg/dag sammenlignet med placebo. (hhv -51,2 prosent og -16,3 prosent $p < 0,0001$). Forskjellene var ikke statistisk signifikante for dosene 100 mg/dag og 300 mg/dag. Dersom man inkluderte alle partielle anfall, kunne man se en statistisk signifikant reduksjon både for zonisamid 300 mg/dag og 500 mg/dag. Andelen respondenter for alle partielle anfall var 50,5 prosent for zonisamid 500 mg/dag og 20,2 prosent for placebo ($p < 0,001$). Et klart dose-respons-forhold ble påvist for respondenter. Figur 1 viser responsfrekvens for de ulike dosene.



Figur 1 Studie 302. Andel respondenter (i prosent) [8]

4.4 Bivirkninger

De kliniske studiene inkluderte over 1200 pasienter med ukontrollerte partielle anfall som ble behandlet med zonisamid. Dosene varierte mellom 100 mg/dag og 600 mg/dag. 65 prosent av pasientene ble behandlet i en periode på mellom 3 og 24 måneder, mens omtrent 7 prosent av pasientene ble behandlet i mer enn fem år. I tillegg foreligger det utstrakt erfaring med zonisamid etter lansering i Japan i 1989 og i USA i 2000 [7].

De vanligste bivirkningene ved behandling med zonisamid har i studier vist seg å være søvnighet (16,1 prosent mot 8,3 prosent for placebo), svimmelhet (15,5 prosent mot 8,3 prosent for placebo) og anoreksi (10,8 prosent mot 4,3 prosent for placebo). Alvorlige bivirkninger ble observert hos 4,8 prosent av pasienter behandlet med zonisamid og 4,6 prosent av pasienter som ble gitt placebo. Andre vanlige/svært vanlige bivirkninger er psykiatriske lidelser som uro, irritabilitet, forvirringstilstand og depresjon, nevrologiske sykdommer som ataksi (forstyrrelse i samordningen av sammensatte muskelbevegelser), svekket hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, taleforstyrrelser, diplopi (dobbeltsyn), magesmerter, diaré, kvalme, utslett, pyreksi (febertilstand) og vekttap. I tillegg har det vært isolerte tilfeller av brå og uforklarlig død hos epilepsipasienter som har fått zonisamid.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av zonisamid (Zonegran)

5.1 Innledning

Legemiddelverket mener den innsendte helseøkonomiske analysen er fullstendig og oversiktlig. Noen uklårheter ble, på Legemiddelverkets oppfordring, oppklart i møte mellom refusjonssøker og Statens legemiddelverk 2006-09-04. Legemiddelverket anmodet refusjonssøker om en prisreduksjon på zonisamid. Dette på bakgrunn av en prisrevurdering av sammenligningspreparatet som resulterte i en reduksjon i prisen på dette fra og med 2006-02-01. Vi vil først presentere analysen slik den fremstår i søknaden i kapittel 5, for så å gi Legemiddelverkets vurdering av denne i kapittel 6.

5.2 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Den legemiddeløkonomiske analysen er en kostnadsminimeringsanalyse der zonisamid sammenlignes med levetiracetam. Levetiracetam har samme indikasjon som zonisamid, men legemidlene har ulike virkningsmekanismer. Det finnes ikke kliniske studier som direkte sammenligner zonisamid og levetiracetam, men refusjonssøker argumenterer for at de kliniske studiene som sammenligner hvert enkelt legemiddel med placebo, indikerer at zonisamid og levetiracetam har liknende responsrater. Utgangspunktet for analysen er at zonisamid kan anses som kostnadsnøytralt i sammenlikning med levetiracetam.

5.3 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Zonisamid er et tilbud til pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt etter behandling med antiepileptika som monoterapi. Som nevnt i 3.2, vil man for pasienter som ikke oppnår ønsket effekt etter bruk av ett antiepileptika som monoterapi, i første omgang forsøke en

annen type antiepileptika som monoterapi. Først i tilfeller der heller ikke dette gir ønsket effekt, vil man forsøke enda et antiepileptika enten som monoterapi eller tilleggsbehandling. Det er i denne delen av behandlingen zonisamid vil være aktuelt. Levetiracetam er det legemiddelet som synes oftest benyttet som tilleggsterapi hos pasienter der monoterapi ikke har gitt ønsket effekt.

5.3.1 Dosering med de ulike alternativene

I søknaden antar refusjonssøker at den gjennomsnittlige daglige dosen vil være 300 mg for zonisamid, og 2000 mg for levetiracetam. Refusjonssøker henviser her til preparatomtalene for de to preparatene, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, de kliniske studiene, og til gjennomsnittlige doser benyttet i Japan, USA og Sverige.

5.3.2 Anslag på pasientgruppe og forventet salg

Refusjonssøker beregner pasientgruppen som vil være aktuell for behandling med zonisamid til å bestå av omtrent 6 000 pasienter. Dette tallet tar utgangspunkt i insidens, befolkningstall for Norge, andel voksne pasienter, andel pasienter med partiell epilepsi, og andel pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende effekt av monoterapi.

5.4 Studiens kostnadsperspektiv

Den legemiddeløkonomiske analysen tar et samfunnsmessig perspektiv. Refusjonssøker fokuserer på kostnader som er ulike for behandling med levetiracetam og zonisamid. En enkel kostnadsminimeringsanalyse sammenligner kostnadene ved bruk av de to preparatene.

5.5 Kostnader

5.5.1 Direkte kostnader

De direkte kostnadene inkludert i analysen er prisene på levetiracetam og zonisamid. Refusjonssøker tar utgangspunkt i de to antatte dosene, henholdsvis 2000 mg/dag og 300 mg/dag, og prisen per dag ved behandling med disse dosene.

5.5.2 Indirekte kostnader og ubestemte kostnader

Indirekte kostnader er kostnader som ikke direkte påløper i helsesektoren. Et eksempel på en slik kostnad kan være produksjonstap. Ubestemte kostnader kan for eksempel være kostnader knyttet til sorg eller lignende. Disse kostnadene er vanskelig å måle. Indirekte og ubestemte kostnader er ikke inkludert i modellen.

5.5.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Prisene benyttet i refusjonssøknaden er gjengitt i Tabell 2.

Tabell 2 Prissammenligning levetiracetam og zonisamid i NOK (AIP) [13]

	Sammenlignbar dose/dag	Kostnad per dag per pasient	Kostnad per år per pasient
zonisamid	300 mg	35,70	13 030,50
levetiracetam	2000 mg	37,42	13 658,30

Tabellen viser at behandling med zonisamid vil ha en noe lavere årskostnad enn behandling med levetiracetam. Årskostnaden for zonisamid vil være i overkant av NOK 13 000. Det er forutsatt daglige doser på 300 mg for zonisamid og 2000 mg for levetiracetam.

Levetiracetam ble prisrevurdert og gitt ny pris 2006-02-01. Med den nye prisen på sammenligningsalternativet, ville behandling med zonisamid gi en høyere årskostnad enn behandling med levetiracetam. På bakgrunn av en anmodning om prisreduksjon fra Legemiddelverket, reduserte refusjonssøker prisen på zonisamid. De nye prisene gir følgende dags- og årskostnader:

Tabell 3 Prissammenligning Keppra og Zonegran etter prisreduksjon i NOK (AIP)

	Sammenlignbar daglig dose	Daglig kostnad per pasient	Årlig kostnad per pasient
zonisamid	300 mg	34,58	12 620,43
levetiracetam	2000 mg	35,44	12 935,60

Etter prisreduksjonen er årskostnaden per pasient lavere ved behandling med zonisamid sammenlignet med behandling med levetiracetam.

5.5.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Med bakgrunn i kostnadene oppsummert i Tabell 3, kommer refusjonssøker frem til at behandling med zonisamid og levetiracetam er omtrent kostnadsnøytrale. Under forutsetning av at effekten av levetiracetam og zonisamid er lik, konkluderer refusjonssøker med at preparatene kan sees på som like kostnadseffektive.

5.6 Sensitivitetsanalyse

Det er ikke utført en sensitivitetsanalyse.

5.7 Diskontering

Det kommer ikke fram om søker har diskontert kostnader og effekter i analysen.

6 Diskusjon

6.1 Generelt

Forekomsten av epilepsi er anslått til i underkant av 1 prosent av befolkningen. Insidensen er høyest hos pasienter i tidlig barnealder og hos eldre. De fleste nye pasienter med epilepsi oppnår anfallskontroll med legemidler (70 – 80 prosent).

6.2 Aktuelle kandidater for behandling med zonisamid (Zonegran)

Zonisamid er indisert som tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Epilepsi kjennetegnes ved mange ulike anfallsårsaker og anfallstyper, og mange har behov for et individuelt behandlingsopplegg. Det er derfor viktig at flere typer preparater er tilgjengelige for denne pasientgruppen. Zonisamid vil være et tilleggspreparat i 3./4.-linjebehandling, og kan være aktuelt for pasienter som ikke oppnår anfallskontroll med legemidler benyttet som monoterapi.

6.3 Klinisk dokumentasjon av zonisamid

Effekt og bivirkninger ved bruk av zonisamid er undersøkt i flere studier. Søknaden baserer seg på et begrenset antall studier der effekten av zonisamid sammenlignes med placebo. Disse er nærmere beskrevet i 4.3. Alle studiene har et relativt lavt antall pasienter og er av kort varighet. Det hadde vært ønskelig med en større og mer langvarig studie der effekt, dosering, bivirkninger og interaksjonsprofil sammenlignes med andre antiepileptika, som eksempelvis levetiracetam. En indirekte sammenligning er etter Legemiddelverkets oppfatning ikke et fullverdig alternativ til dette.

6.4 Legemiddelverkets vurdering av den legemiddeløkonomiske analysen

Generelt oppfatter Legemiddelverket den legemiddeløkonomiske analysen som fullstendig og oversiktlig. Det er foretatt en enkel kostnadsminimeringsanalyse der det tydelig fremgår hvilke priser som inngår i beregningene. Bruk av en kostnadsminimeringsanalyse forutsetter tilnærmet identisk effekt, interaksjons- og bivirkningsprofil ved behandling med de ulike alternativene. Da det mangler sammenlignende studier på dette punkt, er det usikkert om denne antagelsen gir et riktig bilde av virkeligheten. I tillegg påpeker refusjonssøker at kostnadene ved bivirkninger og interaksjoner i forbindelse med behandling, kan være forskjellig avhengig av hvilket legemiddel man benytter. Refusjonssøker burde i søknaden klarere begrunnet dette, og argumentert for valg av analyse og metode. Legemiddelverket har likevel godtatt dette som relevant valg av analyse.

6.4.1 Valg av sammenlikningsalternativ

Refusjonssøker sammenligner preparatet med levetiracetam. Det finnes et stort antall forskjellige medikamenter til bruk mot epilepsi i dag. Legemiddelverket finner det aktuelt å sammenligne preparatet med andre preparat benyttet som 3./4.-linjebehandling/ tilleggsbehandling for partiell epilepsi. Legemiddelhåndboka anbefaler seks preparater som tilleggsbehandling ved partiell epilepsi: levetiracetam, gabapentin, pregabalin, fenitoin,

vigabatrin og felbamat. På grunn av bivirknings- og interaksjonsprofil, finner Legemiddelverket det naturlig å utelukke fenytoin, vigabatrin og felbamat fra den legemiddeløkonomiske analysen. Pregabalin og gabapentin har indikasjonen tilleggsbehandling ved partiell epilepsi og blir også benyttet som 3./4.-linjebehandling, men blir imidlertid i stor grad benyttet for andre indikasjoner (pregabalin er også indisert for perifer nevropatisk smerte og generalisert angstlidelse, mens gabapentin også har indikasjonen postherpetisk neuralgi). Det er derfor naturlig å anta at levetiracetam er det av de seks preparatene som i stor grad forskrives som tilleggsbehandling, og Legemiddelverket aksepterer dette som det mest relevante sammenligningsgrunnlaget.

6.4.2 Dosering ved de ulike alternativene

Det er usikkerhet knyttet til dosering ved behandling med de ulike alternativene. Refusjonssøker estimerer daglig dose til å være 300 mg for zonisamid og 2000 mg for levetiracetam.

”Zonegran må legges til eksisterende behandling, og dosen bør titreres ut fra klinisk effekt. Doser på 300 mg til 500 mg per døgn er vist å være effektive, selv om noen pasienter, spesielt de som ikke tar CYP3A4-induserende midler, kan respondere på lavere doser.” [7] Den definerte døgndose (DDD) for zonisamid er av verdens helseorganisasjon (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) angitt å være 200 mg [14]. DDD er en teknisk verdi som ligger nært opp til gjennomsnittet av de dosene som benyttes og er ikke nødvendigvis den mest forskrevne eller brukte dose. Refusjonssøker viser til tall fra USA, Japan og Sverige. Statistikken viser at gjennomsnittlige daglige doser i disse landene var mellom 259 mg og 350 mg. I de inngående studier i refusjonssøknaden er det benyttet svært ulike doseringer. Refusjonssøker mener at dette skyldes forskjeller i pasientgrunnlaget. Disse forskjellene i anbefalinger og benyttede gjennomsnittlige doser viser at det er uklarheter knyttet til dosering av zonisamid. Derfor ber vi refusjonssøker sende inn dokumentasjon fra klinisk praksis vedrørende faktisk benyttede doser i Norge innen 2010-07-01.

Når det gjelder levetiracetam opererer WHO med en DDD på 1500 mg [14]. Preparatomtalen (SPC) for Keppra viser til en dose på mellom 1000 og 3000 mg daglig [15]. Refusjonssøker opererer med en gjennomsnittlig daglig dose på 2000 mg for behandling med levetiracetam. Etter Legemiddelverkets oppfatning er dette en rimelig antagelse. Dette har også blitt bekreftet av flere leger med erfaring innenfor behandling av epilepsi.

6.4.3 Eksklusjon av indirekte og ubestemte kostnader

Refusjonssøker foretar en kostnadsminimering og inkluderer kun direkte kostnader, i form av prisene på de ulike preparatene, i analysen. Legemiddelverket finner det rimelig å utelukke indirekte og ubestemte kostnader da man kan anta at disse kostnadene er noenlunde like ved de to alternativene.

6.4.4 Priser benyttet i søknaden

Refusjonssøker legger prisene i Tabell 3 til grunn for beregningene. Prisene oppført i Legemiddelverkets prisdatabase, PIA [16], gir blant annet oppdaterte sammenlignbare priser på AUP-nivå. Disse er gjengitt i Tabell 4.

Tabell 4 Kostnader for levetiracetam og zonisamid etter prisreduksjon i NOK (AUP)

	Sammenlignbar daglig dose	Daglig kostnad per pasient	Årlig kostnad per pasient
Zonisamid	300 mg	45,91	16 756,29
levetiracetam	2000 mg	46,86	17 103,90

Vi ser at kostnadene per pasient påløper seg til omtrent NOK 17 000 per år. Dersom man tar hensyn til doseringsintervall i henhold til SPC, vil vi få tallene som er vist i Tabell 5. Vi ser at behandling med zonisamid representerer de høyeste kostnadene dersom man ser på prisintervall (AUP). Den daglige dosen forventes imidlertid å være i det nedre sjiktet av intervallet, og dette kan indikere at prisintervallet ikke gir det riktige kostnadsbildet. Dersom vi sammenligner prisene når vi bruker doseringen benyttet i søknaden, vil behandling med zonisamid gi lavere kostnader enn behandling med levetiracetam.

Tabell 5 Kostnader per døgn (AUP-nivå, NOK). Anbefalt doseringsintervall og DDD.

Preparat	Virkestoff	Anbefalt doseringsintervall (i henhold til preparatomtale)	Prisintervall (AUP)	DDD (WHO)	AUP/DDD	Pris med Dosering benyttet i søknaden
Zonegran	zonisamid	300 mg - 500 mg (100 mg x 3) - (100 mg x 5)	45,91 - 76,51	200 mg (100 mg x 2)	30,61	45,91
Keppra	levetiracetam	1000 mg - 3000 mg (500 mg x 2) - ((1000 mg + 500 mg) x 2)	24,34 - 71,20	1500 mg ((250 mg + 500 mg) x 2)	38,14	46,86

6.4.5 Kostnadseffektivitet

På bakgrunn av ovenstående diskusjon mener Legemiddelverket det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med zonisamid kan være et kostnadseffektivt alternativ til behandling med levetiracetam.

6.4.6 Sensitivitetsanalyse

Det er ikke utført en sensitivitetsanalyse i søknaden. I Legemiddelverkets retningslinjer til refusjonssøknader stilles det krav om at en sensitivitetsanalyse av alle sentrale parametere i analysen skal gjøres for å teste holdbarheten av konklusjonen. Refusjonssøker kunne med fordel gjort en omfattende sensitivitetsanalyse som blant annet kunne inkludert usikkerhet knyttet til fremtidige priser, antall pasienter, dosering og markedsandeler for produkter og styrker.

6.5 Oppsummering

Epilepsi karakteriseres ved en svært kompleks pasientgruppe med behov for flere forskjellige legemidler. Pasientene har en fordel av å kunne velge mellom flere preparater med ulike virkningsmekanismer. Noen legemidler kan gi ønsket effekt hos én pasient, mens andre pasienter vil ha behov for behandling med andre legemidler. Det er derfor viktig å åpne for at flere typer preparater skal være tilgjengelig for denne pasientgruppen. Zonisamid kan representere et nytt tilbud til pasienter som ikke oppnår ønsket effekt etter behandling med andre antiepileptika.

Refusjonssøker konkluderer med at zonisamid vil være et kostnadseffektivt alternativ til levetiracetam i behandlingen av pasienter med partiell epilepsi. I og med at det er knyttet usikkerhet blant annet til dosering av zonisamid i klinisk praksis, er det også usikkert om preparatet er kostnadseffektiv behandling av epilepsi. Statens legemiddelverk finner imidlertid at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med zonisamid kan være et kostnadseffektivt alternativ til levetiracetam.

7 Konklusjon og vedtak

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med Zonegran (zonisamid) kan være kostnadseffektiv behandling av voksne pasienter med partielle anfall.

Statens legemiddelverk vedtar at Zonegran (zonisamid) innvilges refusjon etter § 9 pkt 7, bokstav e) for indikasjonen:

Tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

Med følgende refusjonsvilkår:

Refusjon omfatter kun:

- Tilleggsbehandling ved behandling av voksne pasienter med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

Og forbehold:

Innen 2010-07-01 skal refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse av Zonegran (zonisamid) der dokumentasjonen skal inneholde forbruksstatistikk som:

- Bruk og gjennomsnittlig dosering, inkludert antall pasienter, av zonisamid i klinisk praksis.
- Markedsandeler i definerte døgndoser i forhold til andre antiepileptika.

Statens legemiddelverk vil da foreta en revurdering av refusjonsstatus for Zonegran (zonisamid).

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Statens legemiddelverk, 2006-09-28

Erik Hviding
seksjonssjef

Lea Gjønnnes
forsker

Kristin Svanqvist
forsker

8 Referanser

1. Norsk Epilepsiforbund, Medisinsk informasjon, hva er epilepsi www.epilepsi.no (26.09.2006)
2. Gjerstad L, Taubøll E: Hva er epilepsi? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1359-61
3. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell, www.legemiddelhandboka.no (26.09.2006)
4. EMEA, European Public Assessment Report (EPAR), Zonegran, 2006: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zonegran/zonegran.htm> (26.09.2006)
5. Gjerstad L, Taubøll E: Fra epilepsi til epilepsier. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1314
6. Gjerstad L, Taubøll E, Røste G K: Behandling av epilepsi, Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1864-8
7. Preparatomtale for legemidler. Summary of Product Characteristic (SPC) for Zonegran, www.legemiddelverket.no/spc
8. Brodie M J, Duncan R, Vespignani H, Solyom A et al: Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamid: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures. *Epilepsia*. 2005;46: 31-41
9. Faught E, Ayala R, Montouris G G, Leppik I E: Randomized controlled trial of zonisamid for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2001;57:1774-1779
10. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E et al: Zonisamid for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial, *Epilepsy Research*. (1993;15:67-73
11. Data on file, Eisai AB
12. Eisai: Refusjonssøknad Zonegran (2006), Attachment 2
13. Eisai: Refusjonssøknad Zonegran (2006), Attachment 3: Zonegran – Pharmacoeconomic analysis: 6, Table 2

14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. ATC-index 2006:
<http://www.whooc.no/atcddd/> (26.09.2006)

15. Preparatomtale for legemidler. Summary of Product Characteristic (SPC) for Keppra,
www.legemiddelverket.no/spc

16. PIA, prisdatabase:
http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_1547.aspx
(26.09.2006)