

Refusjonsrapport

Midazolam (Buccolam) til behandling av epileptiske anfall.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

05-06-2013

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av langvarige, akutte, konvulsive anfall hos spedbarn, småbarn, barn og ungdom (fra 3 måneder til <18 år) med epileptiske anfall. Buccolam må bare brukes av foreldre/omsorgspersoner der pasienten er diagnostisert med epilepsi. Til spedbarn mellom 3–6 måneder må behandlingen gis i et sykehus, der overvåking er mulig og gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig.

Bakgrunn:

Buccolam er en ferdigfylt oralsprøyte med virkestoffet midazolam til akuttbehandling av epileptiske konvulsive anfall hos pasienter < 18 år. Buccolam er til bruk i munnhulen. I dag behandles akutte epileptiske anfall med diazepam, som gis rektalt, eller uregistrert bukkal midazolam (UBM). Bukkal administrering av anfallsmedisin antas å være både enklere og mindre belastende enn rektal administrering.

Det er gjort fire kontrollerte studier som sammenligner bukkal midazolam med rektal diazepam ved krampeanfall. I studiene er andel pasienter som oppnår anfallsstopp innen 10 minutter fra 65 % til 78 % for bukkal midazolam og fra 41 % til 85 % for rektal diazepam. Disse resultatene er samlet i en metaanalyse. I denne analysen er forskjellen statistisk signifikant til fordel for bukkal midazolam. Studiene har metodologiske svakheter. Europeiske legemiddelmyndigheter har vurdert at bukkal midazolam har minst like god, og kanskje noe bedre effekt, enn rektal diazepam.

Søker har sendt inn to modellbaserte helseøkonomiske analyser til Legemiddelverket:

I den ene analysen sammenliknes Buccolam med UBM i en kostnadsminimeringsanalyse. Det antas lik effekt av disse legemidlene. Kostnadene ved svinn - dvs. doser som ikke er brukt innen holdbarhetstiden og må kastes - er lavere ved bruk av Buccolam enn ved bruk av UBM. Dette mer enn veier opp for at prisen på Buccolam er noe høyere enn for UBM.

Den andre analysen er en kostnadseffektivitetsanalyse, der Buccolam sammenliknes med rektal diazepam. Buccolam har høyere legemiddelkostnad enn rektal diazepam. Dette oppveies av at Buccolam antakelig gir lavere kostnader til ambulanse, akuttmottak, sykehusinnleggelse og sykefravær.

Legemiddelverket mener at Buccolam er kostnadseffektivt sammenliknet med UBM og sammenliknet med rektal diazepam i behandling av epileptiske konvulsive anfall hos barn – gitt dagens priser.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Buccolam (midazolam) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15-06-2013 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av langvarige, akutte, konvulsive anfall hos spedbarn, småbarn, barn og ungdom (fra 3 måneder til <18 år) med epileptiske anfall.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
N88	Epilepsi	208	G40	Epilepsi	208	
<u>Vilkår:</u> 208 Refusjon ytes kun til barn og ungdom til og med 17 år.						

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 EPILEPTISKE ANFALL	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 Behandling med midazolam (Buccolam).....	8
1.2.2 Behandling med rektal diazepam og uregistrert bukkal midazolam.....	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR MIDAZOLAM (BUCCOLAM)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	12
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	13
2.2.3 Oppsummering	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV MIDAZOLAM (BUCCOLAM)	14
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 Analyseperspektiv	16
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	16
3.1.3 Intervensjon.....	17
3.1.4 Komparator	17
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	18
3.1.6 Kostnader (input data).....	19
3.2 RESULTATER	22
3.2.1 Kostnadseffektivitet.....	22
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	23
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	24
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	24
3.4.2 Modellstruktur	25
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	25
3.4.4 Kostnadsdata	25
3.4.5 Resultater av analysen.....	25
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	26
3.6 OPPSUMMERING	28
4 DISKUSJON	28
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	28
4.1.1 Vilkår	29
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	29
6 KONKLUSJON	30
REFERANSER	31

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: ViroPharma SPRL

Preparat: Buccolam

Virkestoff: midazolam

Indikasjon: Behandling av langvarige, akutte, konvulsive anfall hos spedbarn, småbarn, barn og ungdom (fra 3 måneder til <18 år) med epileptiske anfall. Buccolam må bare brukes av foreldre/omsorgspersoner der pasienten er diagnostisert med epilepsi. Til spedbarn mellom 3–6 måneder må behandlingen gis i et sykehus, der overvåking er mulig og gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig.

ATC-nr: N05CD08

Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	25-09-2012
	Saksbehandling startet:	02-10-2012
	Opphold i saksbehandlingen:	81 dager
	Vedtak fattet:	05-06-2013
	Saksbehandlingstid:	165 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Epileptiske anfall

Epilepsi er en sykdom der hjernens normale elektriske aktivitet tidvis er forstyrret (1). Dette kan gi epileptiske anfall. Det som skjer ved slike anfall, er avhengig av hvilken del av hjernen som blir berørt. Rykninger, skjelvninger og bevissthetstap kan forekomme. Dersom anfallene bare involverer nerveceller i en spesiell del av hjernen, kalles de partielle, eventuelt fokale anfall. Et anfall kan også påvirke nerveceller over hele hjernen. Dette kalles generaliserte anfall. Anfallsforebyggende behandling med antiepileptika er indisert etter to eller flere uprovoserte anfall.

Status epilepticus er vedvarende anfall eller serier av anfall uten at pasienten kommer seg mellom anfallene. Status epilepticus av generaliserte tonisk-kloniske anfall er en livstruende tilstand. Den hissige nevronale aktiviteten kan føre til hjerneødem og celledød, og dette kan føre til permanente cerebrale skader. Ved lang varighet kan det utvikle seg respiratorisk, kardiovaskulær og renal svikt.

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

1.2 Behandling

Medikamentell behandling av epilepsi er delt inn i *anfallsforebyggende* og *anfallskuperende* behandling. Refusjonssøknaden gjelder anfallskuperende behandling.

De fleste epileptiske anfall varer mindre enn to minutter. Anfall kortere enn 3-4 minutter krever vanligvis ingen spesiell behandling. Målet med anfallskuperende behandling er å bryte langvarige anfall så snart som mulig, og å avverge utvikling til status epilepticus. Pårørende til pasienter med alvorlig epilepsi blir utstyrt med anfallskuperende behandling, enten rektal diazepam og/eller bukkal midazolam, og instruert i bruk. På bakgrunn av sin kjennskap til pasienten, vil legen vanligvis lage en skriftlig anbefaling for når akuttbehandling skal gis, med hvilket legemiddel og i hvilke doser.

For pasienter med alvorlig epilepsi er det påkrevd å ha anfallskuperende behandling i beredskap. Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

1.2.1 Behandling med midazolam (Buccolam)

Buccolam er en ferdigfylt oralsprøyte med virkestoffet midazolam (2). Midazolam er et benzodiazepin, og har en krampestillende effekt.

Buccolam er indisert for behandling av langvarige, akutte, konvulsive anfall hos pasienter < 18 år med epilepsi. Buccolam er til bruk i munnhulen. Hele volumet av oppløsningen skal sprøytes langsomt inn i rommet mellom tannkjøttet og kinnet. Standarddosering er vist i tabellen under.

Tabell 1 Dosering midazolam. Kilde: Preparatomtale

Alder	Dose
3 til 6 måneder, gis på sykehus	2,5 mg
>6 måneder til <1 år	2,5 mg
1 år til <5 år	5 mg
5 år til <10 år	7,5 mg
10 år til <18 år	10 mg

Pårørende skal i følge preparatomtalen bare administrere en enkeltdose midazolam. Hvis anfallet ikke har opphørt innen 10 minutter etter administrasjon av midazolam, skal medisinsk akutt hjelp oppsøkes. Til spedbarn mellom 3-6 måneder må behandlingen gis i sykehus.

Vanlige bivirkninger av midazolam er sedasjon, søvnighet, nedsatt bevissthetsnivå, kvalme, oppkast og respirasjonshemming. Respirasjonshemming oppstår med en frekvens på opptil 5 %, men det er både en kjent komplikasjon av konvulsive anfall og relatert til bruk av benzodiazepin.

Buccolam inneholder et benzodiazepin i en administrasjonsform som tilsier at det kan ha et misbrukspotensial. Refusjonssøker mener det er flere egenskaper ved Buccolam som kan redusere misbruksfaren. Buccolam har ikke tilsetningsstoffer som maskerer den bitre smaken av midazolam. Den inneholder heller ikke alkohol. Videre kommer Buccolam i ferdigfylte sprøyter med innhold til én dosering, mens uregistrert bukkal midazolam (UBM), som brukes i dag, til sammenligning kommer i flasker med innhold tilsvarende fem doser (10 mg). Refusjonssøker viser også til klinikere som har erfaring med bruk av UBM i dag, og som vurderer at det ikke er misbruksfare med bukkal midazolam.

1.2.2 Behandling med rektal diazepam og uregistrert bukkal midazolam

I dag behandles akutte epileptiske konvulsive anfall med rektal diazepam eller uregistrert bukkal midazolam (UBM) på godkjenningssøknad.

Diazepam rektalvæske har vært tilgjengelig på markedet i mange år, og har til nå vært det eneste legemidlet med markedsføringstillatelse til bruk ved akutte epileptiske anfall. Diazepam rektalvæske finnes i ferdigfylt rektaltube (5 mg og 10 mg) og rektalsprøyte (5 mg/ml, 2 ml). Anbefalt dosering til barn ved epileptiske kramper er 0,3-1 mg/kg, forholdsvis høyest dose til de minste. Dosen kan gjentas etter 10 minutter om nødvendig. Dersom krampene ikke gir seg etter andre dose rektal diazepam, må lege eller sykehus kontaktes.

Rektal administrering har flere begrensninger. Først og fremst kan det oppleves som belastende og noen ganger uakseptabelt for både pasient og den som skal gi legemidlet at det er nødvendig å kle av pasienten og administrere rektalt, eksempelvis for en ungdom i skolegården. Norsk Epilepsiforbund viser til at noen ansatte i skolen har tatt et standpunkt om at de ikke ønsker å administrere akuttmedisin rektalt. I slike tilfeller må ambulanse tilkalles når skoleeleven har et langvarig epileptisk anfall. Dette medfører ekstra ressursbruk. Rektal administrering gir også generelt en mer ufullstendig og varierende absorpsjon av legemiddel. Videre kan rektal administrering være vanskelig å få til ved generaliserte tonisk-kloniske anfall og for rullestolbrukere.

Ulempene ved rektal administrering har resultert i økende bruk av uregistrert midazolam bukkaloppløsning (UBM) (Epistatus/Midazolam/Consed). Epistatus 10 mg/ml kommer i flasker på 5 ml. Midazolam trekkes opp fra flasken med engangssprøyter som leveres med flasken. En flaske holder til fire doser. Dosen gis i munnhulen på innsiden av kinnet, halv dose på hver side, i små porsjoner slik at væsken ikke svelges.

Buccolam har noen fordeler fremfor UBM. For det første har Buccolam markedsføringstillatelse, og i forbindelse med denne godkjenningen har europeiske legemiddelmyndigheter vurdert effekt, sikkerhet, kvalitet og produksjonsforhold. For det andre er Buccolam ferdigfylte oralsprøyter, noe som kan redusere risiko for feil dosering.

Tabell 2 Antall brukere under 18 år av diazepam rektalvæske og midazolam bukkaloppløsning.

Kilde: Helfo

	Antall brukere under 18 år	
	2011	2012
<i>Diazepam rektalvæske:</i>		
Stesolid rektalvæske 5mg/2,5ml	359	275
Stesolid rektalvæske 10mg/2,5ml	794	655
Stesolid prefill rektalvæske 5mg/ml	803	660
<i>Midazolam bukkaloppløsning:</i>		
Epistatus bukkaloppløsning 10 mg/ml	739	856

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR MIDAZOLAM (BUCCOLAM)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Den kliniske effektdokumentasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av Buccolam er basert på bibliografiske data, herunder fire kontrollerte studier som sammenligner bukkal midazolam med rektal diazepam:

	Mpimbaza 2008 (3) (Uganda)	McIntyre 2005 (4) (UK)	Baysun 2005 (5) (Tyrkia)	Scott 1999 (6) (UK)
Design	Randomisert Kontrollert Pasient-blindet Parallellgruppe	Pseudo-randomisert ¹⁾ Kontrollert Åpen Multisenter Parallellgruppe	Pseudo-randomisert ²⁾ Kontrollert Åpen Parallellgruppe	Randomisert Kontrollert Åpen Parallellgruppe
Pasientpopulasjon	N = 330 Alder: 3 mnd -12 år. Barn i akuttmottak på sykehus med krampeanfall som varte > 5 min.	N = 177 Alder: > 6 mnd Barn med aktivt anfall i akuttmottak på sykehus. Barn som hadde fått akuttbehandling før ankomst ble ikke ekskludert.	N = 43 Alder: 2 mnd-12 år Barn i akuttmottak på sykehus med konvulsive symptomer, antatt langvarige.	N = 28 Alder: 5-22 år Internatskole for barn/ungdom med alvorlig epilepsi og med helsepersonell ansatt. Anfall > 5 min.
Intervensjon	Midazolam bukkal (BM) 3-11 mnd: 2,5 mg 1-4 år: 5 mg 5-9 år: 7,5 mg 10-12 år: 10 mg	Midazolam bukkal (BM) 6-12 mnd: 2,5 mg 1-4 år: 5 mg 5-9 år: 7,5 mg >10 år: 10 mg	Midazolam bukkal (BM) 0,25 mg/kg	Midazolam bukkal (BM) 10 mg
Komparator	Diazepam rektal (RD) 3-11 mnd: 2,5 mg 1-4 år: 5 mg 5-9 år: 7,5 mg 10-12 år: 10 mg	Diazepam rektal (RD) 6-12 mnd: 2,5 mg 1-4 år: 5 mg 5-9 år: 7,5 mg >10 år: 10 mg	Diazepam rektal (RD) ≤5 år: 0,5 mg/kg ≥6 år: 0,3 mg/kg	Diazepam rektal (RD) 10 mg
Utfallsmål	Stopp av synlig anfallsaktivitet innen 10 minutter uten nytt anfall den neste timen	Stopp av synlig anfallsaktivitet innen 10 minutter uten respirasjons-depresjon og uten nytt anfall den neste timen	Stopp av synlig anfallsaktivitet innen 10 minutter	Stopp av synlig anfallsaktivitet innen 10 minutter og respons på eksterne stimuli

	Mpimbaza 2008 (3) (Uganda)	McIntyre 2005 (4) (UK)	Baysun 2005 (5) (Tyrkia)	Scott 1999 (6) (UK)
Resultat	330 anfall behandlet: RD: 165 BM: 165 <u>Anfallsstopp < 10 min, uten tilbakefall:</u> BM: 115 (69.7%) RD: 94 (57.0%) p=0.016 <u>Anfallsstopp < 10min:</u> BM: 125 (75.8%) RD: 114 (69.1%) p=0.175	219 anfall behandlet (177 pasienter): RD: 110 BM:109 <u>Anfallsstopp < 10 min, uten tilbakefall:</u> BM: 61 (56%) RD: 30 (27%) p<0.001 <u>Anfallsstopp < 10min:</u> BM: 71 (65%) RD: 45 (41%) p<0.001	43 anfall behandlet: RD: 20 BM: 23 <u>Anfallsstopp < 10min:</u> BM: 18 (78%) RD: 17 (85%) p>0.05	79 anfall behandlet: RD: 39 BM: 40 <u>Anfallsstopp < 10min:</u> BM: 30 (75%) RD: 23 (59%) P=0.16

- 1) Fordeling til RD eller BM per kalenderuker
- 2) Fordeling til RD eller BM per par- og oddetallsdager i måneden

Det primære endepunktet fra Mpimbaza, McIntyre og Scott er slått sammen i en metaanalyse av McMullan 2010 (7). I denne analysen viste bukkal midazolam bedre effekt enn rektal diazepam i å oppnå anfallsstopp (RR = 1,54, 95 % KI 1,29-1,85, I² = 0 %, NNT = 6). European Medicines Agency (EMA) har slått sammen data for endepunktet «stopp av synlig anfallsaktivitet innen 10 minutter» fra de samme tre studiene, og dette viste også bedre effekt av bukkal midazolam enn av rektal diazepam (RR1,24, 95 % KI 1,11-1,39, P=0,002) (8).

EMA har videre gjort en meta-analyse av studiene til Mpimbaza, McIntyre, Scott og Baysun. Effektforskjellen var statistisk signifikant til fordel for bukkal midazolam (vektet risikoratio 1,21, p=0,0005) (8).

Tabell 3 Metaanalyse. Kilde: EMA (8)

Study or Subgroup	Buccal midazolam		Rectal Diazepam		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Baysun 2005	18	23	17	20	9.1%	0.92 [0.69, 1.22]	
McIntyre 2005	71	109	45	110	22.4%	1.59 [1.22, 2.07]	
Mpimbaza 2008	125	165	114	165	56.9%	1.10 [0.96, 1.25]	
Scott 1999	30	40	23	39	11.6%	1.27 [0.93, 1.75]	
Total (95% CI)		337		334	100.0%	1.21 [1.09, 1.35]	
Total events	244		199				
Heterogeneity: Chi ² = 9.98, df = 3 (P = 0.02); I ² = 70%							
Test for overall effect: Z = 3.48 (P = 0.0005)							

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

I søkers legemiddeløkonomiske analyse brukes data fra McIntyre. I vurderingen av den kliniske dokumentasjonen er det derfor lagt særlig vekt på denne studien.

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Refusjonssøknaden gjelder barn og ungdom med alvorlig epilepsi som har anfallsmedisin i beredskap hjemme, på skolen og andre steder slik at omsorgspersoner kan gi anfallsmedisin ved langvarige, akutte krampeanfall.

Studiepopulasjonen skiller seg i noen grad fra dette:

- Pasienter med akutte konvulsive anfall av alle typer er inkludert i studiene. Også anfall av andre årsaker enn epilepsi er inkludert. Rundt halvparten av episodene i McIntyre var hos pasienter som stod på antiepileptisk behandling. I studien til Mpimbaza hadde de fleste pasientene (67 %) malaria, og av 330 anfall totalt var det bare 13 av disse som hadde epilepsi som årsak. Denne studien anses derfor å være lite relevant for refusjonssøknaden.
- I studiene gis anfallsmedisin av helsepersonell, enten ved akuttmottak (McIntyre, Mpimbaza, Baysun) eller på spesialskole for epilepsipasienter (Scott).
- I McIntyre, som er gjort ved et akuttmottak, har anfallet vart en stund før anfallsmedisin gis, 30 (10-49) minutter for midazolam bukkal og 41 (10-61) minutter for rektal diazepam. Dette antas å være lenger enn det som vil være vanlig når Buccolam skal gis til omsøkt pasientgruppe. I et individuelt behandlingsskjema vil

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

legen vanligvis angi hvor lenge anfallet har vart før omsorgspersoner skal gi Buccolam, og i mange tilfeller vil dette være 5 minutter. Rask behandling kan forkorte varigheten av anfallet, mens forsinket behandling kan redusere sannsynligheten for respons på behandlingen (6)

- I McIntyre var det ved 68 av episodene (31 %) allerede gitt anfallsmedisin før pasienten kom til akuttmottaket, hovedsakelig rektal diazepam. Det kan tenkes at det har vært en seleksjon av de pasientene som inkluderes i studien. Pasienter som har fått anfallsmedisin utenfor sykehus og anfallet har stoppet, vil ikke komme til akuttmottaket og blir inkludert i studien.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosering av bukkal midazolam i studiene er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen for Buccolam, se Tabell 1.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Bukkal midazolam sammenlignes med rektal diazepam i de kliniske studiene. Dette er en relevant sammenligning siden bukkal midazolam vil bli brukt i stedet for rektal diazepam i klinisk praksis. Bruk av rektal diazepam er i stor grad erstattet av uregistrert bukkal midazolam i dag. Det er forventet at Buccolam, i tillegg til å fortrenge uregistrert bukkal midazolam, også vil fortrenge rektal diazepam. Placebokontrollerte studier av midazolam på barn med epilepsianfall finnes ikke av etiske grunner.

Ifølge godkjent preparatomtale er dosering av rektal diazepam ved epileptiske anfall 5 mg til barn 4-10 kg og 10 mg til barn over 10 kg (0,3-1 mg/kg, forholdsvis høyere dose til de minste). I studiene McIntyre 2005 og Mpimbaza 2008 doseres rektal diazepam etter alder slik som midazolam, se tabell over. Det betyr at rektal diazepam er lavere dosert enn det som er vanlig i klinisk praksis til noen aldersgrupper i disse studiene. Da kan også effekten av diazepam i disse studiene være dårligere enn det som kan forventes i klinisk praksis.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Det primære utfallsmålet var definert noe forskjellig i de fire studiene. Et felles utfallsmål for alle studiene var anfallsstopp innen 10 minutter. Studiene var ikke blindet, og dette kan ha bidratt til systematiske skjevheter i utfallsvurderingen av anfallsstopp. Det er ikke undersøkt om bukkal midazolam kan redusere risiko for status epilepticus.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Studiene har flere metodologiske svakheter, eksempelvis manglende blinding, ingen placebokontroll og i noen av studiene utilstrekkelig randomisering. Med unntak av randomisering er dette forhold som trolig er vanskelig å unngå siden dette gjelder akuttbehandling.

2.2.3 Oppsummering

I fire kontrollerte studier som sammenligner bukkal midazolam med rektal diazepam ved krampeanfallet, er andelen pasienter som oppnår anfallsstopp innen 10 minutter fra 65 % til 78 % for bukkal midazolam og fra 41 % til 85 % for rektal diazepam. I en metaanalyse er forskjellen statistisk signifikant til fordel for bukkal midazolam. Studiene har metodologiske svakheter. Europeiske legemiddelmyndigheter har vurdert at bukkal midazolam har minst like god, og kanskje noe bedre effekt, enn rektal diazepam. Risikoen for respirasjonsdepresjon er lik for de to behandlingene.

Legemiddelverket vektlegger at bukkal administrering både er enklere og mindre belastende enn rektal administrering.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV MIDAZOLAM (BUCCOLAM)

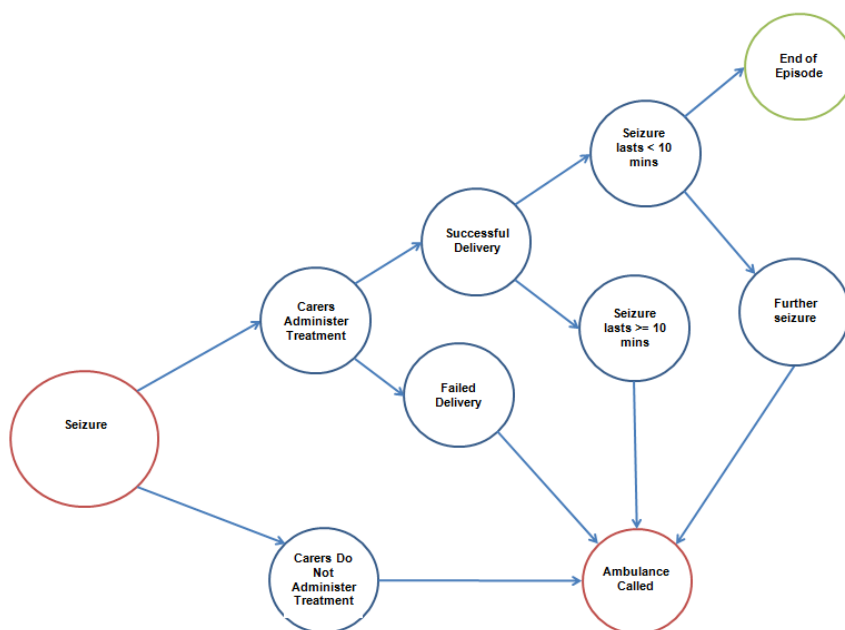
Søker har sendt inn to modellbaserte helseøkonomiske analyser:

- I den ene analysen sammenliknes Buccolam (registrert bukkal midazolam) med UBM (uregistrert bukkal midazolam) i en kostnadsminimeringsanalyse. Dette var søkers hovedsammenlikning i innsendt søknad.
- Den andre analysen er en kostnadseffektivitetsanalyse, der Buccolam sammenliknes med rektal diazepam. Denne sammenlikningen ble levert etter forespørsel fra Legemiddelverket under saksbehandlingen. I kostnadseffektivitetsanalysen sammenliknes kostnader og kliniske hendelser for de ulike behandlingene. På forespørsel fra Legemiddelverket gjorde søker også anslag på mulige effekter på kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for sammenlikningen mellom Buccolam og rektal diazepam. Vi vil imidlertid fokusere på analysen uten QALYs, dvs. kostnadseffektivitetssanalysen.

Vi vil presentere analysene med begge sammenlikninger i det følgende.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

I begge analysene ser en kun på barn som får konvulsive anfall (seizure i figurene). Følgende beslutningstremodell benyttes:

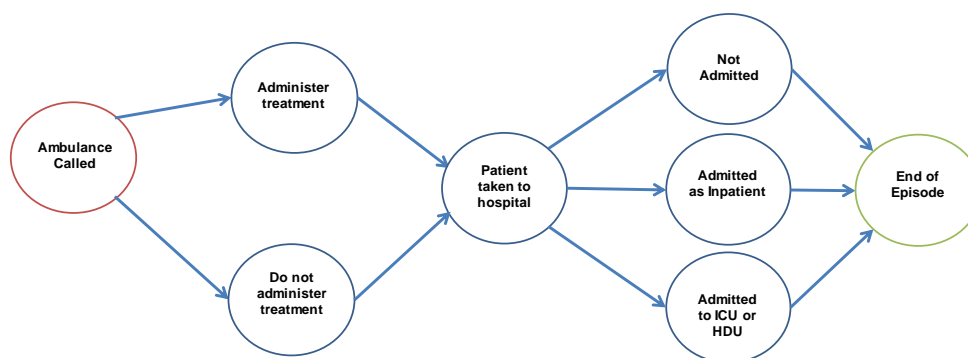


Ambulanse tilkalles dersom følgende inntreffer:

- Dersom barnet ikke får behandling med anfallsmedisin
- Dersom barnet får behandling med anfallsmedisin, men administreringen mislykkes.
- Dersom barnet får behandling med anfallsmedisin, men anfallet varer lenger enn 10 minutter.
- Dersom barnet får behandling med anfallsmedisin, og anfallet stopper innen 10 minutter, men det kommer et nytt anfall i løpet av den neste timen.

Dersom ingen av punktene inntreffer, dvs. barnet får behandling med anfallsmedisin, og anfallet varer kortere enn 10 minutter, og et nytt anfall ikke kommer, avsluttes episoden – uten ambulanse.

Dersom ambulanse tilkalles, brukes følgende beslutningstremodell i analysen:



Ambulansen tar barnet med til sykehus. På sykehuset vurderes barnet i akuttmottaket. Resultatet blir enten at barnet skrives ut igjen uten innleggelse, eller at det legges inn – enten på ordinær post eller på intensivsenhet.

Kostnadsminimeringsanalyse: Buccolam vs. UBM

I analysen antas lik effekt av legemidlene. Det som skiller legemidlene i denne analysen er pris og hvor mange doser som må kastes, dvs. svinnet. Dette er omtalt i kapitlet om kostnader.

Kostnadseffektivitetsanalyse: Buccolam vs. rektal diazepam

Se forutsetninger om forskjeller i effekt på antall anfall over 10 minutter og på gjentatte anfall i avsnitt 3.1.5. Se omtale av svinneberegningene i kapitlet om kostnader.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et samfunnsperspektiv. Merverdiavgift er ikke inkludert. Analysene har imidlertid et begrenset samfunnsperspektiv idet kostnader ved skattefinansiering av legemidler og offentlige helsetjenester ikke er inkludert.

Resultatene presenteres med og uten produksjonstap, dvs. kostnader knyttet til pårørendes fravær ved barns anfall.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Populasjonen er barn med epilepsi, og som har konvulsive anfall. Søker anslår at denne populasjonen utgjør 30 % av barn med epilepsi. Dette er basert på informasjon fra en klinisk ekspert, Dr. Ann-Sofie Eriksson (tidligere avdelingssjef ved Spesialsykehuset for epilepsi). Hovedbegrunnelsen for denne avgrensningen er at det er disse pasientene som i hovedsak vil oppbevare og bruke anfallsmedisin.

3.1.3 Intervensjon

Buccolam gitt med følgende doser:

Tabell 4. Dosering Buccolam

Alder	Dose	Aldersfordeling populasjon
3 måneder til <1 år	2.5 mg	3 %
1 år til <5 år	5 mg	25 %
5 år til <10 år	7,5 mg	29 %
10 år til <18 år	10 mg	44 %
Vektet gjennomsnitt	7,9 mg	100 %

3.1.4 Komparator

I den ene analysen er komparator uregistrert bukkal midazolam (UBM), som gis i følgende doser:

Tabell 5. Dosering UBM

Alder	Dose	Aldersfordeling populasjon
3 måneder til <1 år	2.5 mg	3 %
1 år til <5 år	5 mg	25 %
5 år til <10 år	7,5 mg	29 %
10 år til <18 år	10 mg	44 %
Vektet gjennomsnitt	7,9 mg	100 %

I den andre analysen er komparator rektal diazepam, som gis i følgende doser:

Tabell 6. Dosering rektal diazepam

Alder	Dose	Aldersfordeling populasjon
3 måneder til <1 år	5 mg	3 %
1 år til <5 år	5 mg	25 %
5 år til <10 år	10 mg	29 %
10 år til <18 år	15 mg	44 %
Vektet gjennomsnitt	10,9 mg	100 %

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Følgende forutsetninger er brukt av søker i de ulike analysene:

Tabell 7: Hyppighet av anfall i analysen. Kilde: Refusjonssøknaden

Seizure frequency	Survey results			Time interval between seizures (months)		
	Number of children	%	Mean (time to attack, months)	Lower bound	Upper bound	Standard deviation
More than once a month	19	16	0.50	0.20	0.80	0.15
Once a month	3	3	1.00	0.80	1.20	0.10
Once every few months	11	9	2.50	1.50	3.50	0.51
Two to three times a year	0	0	5.00	4.00	6.00	0.51
Less than two/three times a year	3	3	9.00	6.00	12.00	1.53
No seizures*	n/a	70%	n/a	n/a	n/a	n/a

*(Eriksson 2012; ViroPharma 2011)

Det er kun pasientene som har konvulsive anfall som er inkludert i hovedanalysene. Det vil si at pasientene i nederste linje i tabellen over (No seizures, 70 %) ikke er med i hovedanalysene, og at prosentandelene må justeres deretter.

Tabellen under viser sannsynlighetene for hendelser i analysene.

- I analysen for Buccolam vs. UBM er alle sannsynlighetene like for de to legemidlene. Dette innebærer at analysen blir en kostnadsminimeringsanalyse.
- I analysen for Buccolam vs. rektal diazepam gir behandling med Buccolam lavere sannsynligheter for anfall som varer lenger enn 10 minutter og for gjentatte anfall, enn behandling med rektal diazepam. Dette innebærer at analysen blir en kostnadseffektivitetsanalyse. Med forutsetningene i analysen vil Buccolam kunne gi en gunstig effekt på helse relatert livskvalitet. En slik effekt er imidlertid ikke tatt med i hovedanalysen. Det mangler gode, relevante livskvalitetsdata. Søker har levert inn en analyse som – ifølge søker selv – viser at Buccolam er kostnadseffektivt sammenliknet med rektal diazepam selv uten inklusjon av mulige gunstige effekter på helse relatert livskvalitet.
- Sannsynligheter for anfall som varer lenger enn 10 minutter og sannsynligheter for gjentatte anfall ved behandling med hhv. bukkal midazolam og rektal diazepam er hentet fra studien av McIntyre 2005 (4). Denne studien er omtalt i kapittel 2.
- Sannsynlighet for de øvrige parameterne har refusjonssøker innhentet ved intervju av en norsk klinisk ekspert (Ann-Sofie Eriksson). Disse er i hovedsak lik sannsynlighetene fra en skotsk spørreundersøkelse utført for søker.

Tabell 8 Sannsynligheter brukt i base case i modellen. Kilde: Refusjonssøknad

Parameter	BUCCOLAM®	UBM	Rectal diazepam	Source
Cannot administer treatment	0%	0%	0%	(Eriksson 2012)
Delivery failure	5%	5%	5%	(Eriksson 2012)
Probability of seizure longer than 10 minutes	35%	35%	59%	(McIntyre 2005)
Probability of further seizures	14%	14%	33%	(McIntyre 2005)
Admitted as inpatient	20%	20%	20%	(Eriksson 2012)
Admitted to ICU following admission as inpatient	20%	20%	20%	(Eriksson 2012)

ICU: Intensive care unit

3.1.6 Kostnader (input data)

Legemiddelpriser

Følgende legemiddelpriser (eks mva.) er relevante for analysene. Søker har brukt disse prisene, med unntak av prisene for rektal diazepam (Stesolid) der pris eks mva. var feilberegnet.

Tabell 9. Legemiddelpriser. Kilde: Legemiddelverkets prisdatabase.

Legemiddel	Styrke	Antall doser	Maks AUP	eks mva
Buccolam	2,5 mg	4	932,6	746,08
Buccolam	5 mg	4	939,1	751,28
Buccolam	7,5 mg	4	945,6	756,48
Buccolam	10 mg	4	950,1	760,08
UBM ¹⁾	10 mg/ml	4	863,2	690,56
Stesolid rektalvæske	5 mg	5	203,10	162,48
Stesolid rektalvæske	10 mg	5	229,90	183,92

1) Pris på uregistrerte legemidler er ikke regulert. Refusjonssøker har innhentet utsalgspris på UBM (Epistatus) fra Apotek 1, Vitusapotek og Boots apotek, og beregnet et gjennomsnitt.

Valg av styrke bestemmes av pasientens alder. Søker har beregnet en pris per dose for en vektet gjennomsnittsdose av hvert legemiddel. Vektene er basert på andelen av pasienter som er i de ulike aldersgrupper. Se Tabell 4, Tabell 5 og Tabell 6 for aldersfordeling av populasjonen og vektet gjennomsnittsdose for legemidlene. Pris per dose er angitt i tabellen under.

Tabell 10. Legemiddelkostnad per dose

	Legemiddelkostnad (eks mva) per dose
Buccolam	189,13
UBM	172,64

Rektal diazepam	50,00
-----------------	-------

Svinn

I analysen beregnes det hvor mange doser som må kastes, dvs. svinnet. Anfallsmedisin som ikke er brukt innen holdbarhetstiden, antas å bli kastet.

Hvor stort svinnet blir, vil bl.a. avhenge av pakningsstørrelse og holdbarhet:

- Buccolam kommer i esker med 4 ferdigfylte sprøyter (av samme dose). Holdbarheten er 18 måneder.
- UBM kommer i flasker på 5 ml. Midazolam trekkes opp fra flasken med engangssprøyter som leveres med flasken. En flaske holder til fire doser. Holdbarheten til uåpnet Epistatus (UBM) er 2 år ifølge Special Products Ltd. I klinisk praksis kan holdbarheten bli redusert eksempelvis pga. oppbevaring ferdig opptrukket i sprøyte. I analysen er holdbarheten av UBM satt til 18 måneder, lik holdbarheten til Buccolam.
- Rektal diazepam kommer i esker med 5 ferdigfylte rektaltuber/sprøyter (av samme dose). Holdbarheten er 3 år

Det antas at alle pasienter til enhver tid har 2 doser anfallsmedisin tilgjengelig på hvert av tre steder: skole, hjemme og et annet sted (f.eks. besteforeldre, fritidsaktivitet). På hvert sted har pasienten altså alltid 2 sprøyter med Buccolam, 1 flaske med UBM med minst 2 doser eller 2 rektaltuber med rektal diazepam.

Med en gang pasienten har brukt 1 dose, vil denne erstattes som følger:

- Buccolam: En sprøyte vil hentes fra «hjemmelageret». Dersom dette medfører færre enn 2 sprøyter hjemme, kjøpes en ny pakning Buccolam.
- UBM: Idet det er 4 doser i en flaske vil medisinen kun bli erstattet dersom det er mindre enn 2 doser igjen i flasken. Det vil da bli supplert med 1 ny flaske. Søker har så to scenarier: Ett hvor den gamle flasken med 1 gjenværende dose kastes, og ett hvor den gjenværende dosen ikke kastes, men brukes ved neste anfall. Det første scenariet er søkers hovedscenario.
- Rektal diazepam: En rektaltube vil hentes fra «hjemmelageret». Dersom dette medfører færre enn 2 rektaltuber hjemme, kjøpes en ny pakning rektal diazepam.

Grunnen til at svinnet kan bli mindre ved bruk av Buccolam enn ved UBM er at Buccolam kommer i pakninger med 4 ferdigfylte oralsprøyter mens UBM kommer i flasker med innhold til 4 doser. Buccolam oralsprøyter fra samme pakning kan dermed fordeles på ulike steder (hjemme, på skolen, andre steder), mens det for UBM må være en flaske på hvert sted.

Andre kostnader

Tabellen under angir enhetskostnader og ressursbruk knyttet til hhv. ambulansetrykning, akuttmottak og evt. innleggelse på hhv ordinær enhet og intensivenhet. Enhetskostnadene er hentet fra prisliste for Södra regionsvården i Sverige for 2012 (9) og omregnet til norske kroner. Slik prisliste finnes ikke for Norge.

Tabell 11 Kostnader for ambulanse.

Cost for ambulance call-outs	Unit cost (NOK)*	Resource use per ambulance call -out	Source
Average ambulance cost	1024.46	1 per incident	(Norges Bank 2012; Södra regionvårdsnämnden 2010c)
A&E cost if not admitted	2191.29	1 if not admitted as an inpatient	(Norges Bank 2012; Södra regionvårdsnämnden 2010a)
A&E cost if admitted	2908.61	1 if admitted as an inpatient	(Norges Bank 2012; Södra regionvårdsnämnden 2010b)

A&E: Accidents and emergency, *Exchanged from SEK to NOK applying average exchange rate over Feb-Jul 2012

Tabell 12 Kostnader for sykehusinnleggelse

Cost for hospitalisation	Unit cost (NOK)*	Resource use per ambulance call-out	Source
Admitted as an inpatient one day	3649,64	1 if admitted to a non-ICU	(Norges Bank 2012; Södra regionvårdsnämnden 2010d)
Intensive care cost for one day	11791,53	1 if admitted to an ICU	(Norges Bank 2012; Södra regionvårdsnämnden 2010e)

ICU: Intensive care unit, *Exchanged from SEK to NOK applying average exchange rate over Feb-Jul 2012

Tabellen under angir kostnad ved sykefravær for pårørende ved eventuell sykeinnleggelse etter anfall. Enhetskostnaden er estimert etter humankapitalmetoden basert på lønnsstatistikk fra Statistisk sentralbyrå. Det antas 1 dags sykefravær for en pårørende ved ordinær innleggelse og 2 dagers fravær ved innleggelse på intensivenhet.

Tabell 13 Kostnad for produksjonstap

Cost for productivity loss	Unit cost (NOK)	Resource use per ambulance call-out	Source
Absenteeism one day	1905	0 if not admitted 1 if admitted to a non-ICU 2 if admitted to an ICU	(Statistics Norway 2012c)

ICU: Intensive care unit

3.2 Resultater

I tabellene under er kostnadene diskonterte med 4 % per år.

3.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 14 viser resultatene for søkers hovedsammenlikning der Buccolam og UBM sammenliknes.

Tabell 14. Buccolam vs UBM. Søkers hovedanalyse. Resultater per pasient (av de som har et eller flere anfall per år) for 6 år. Diskonterte kostnader

	BUCCOLAM®	UBM
Wastage (NOK)	579	5846
Drug usage costs (NOK)	15 655	14 290
Total drug costs (NOK)	16 234	20 136

Kostnadene ved svinn er lavere ved bruk av Buccolam enn ved bruk av UBM. Dette mer enn veier opp for at kostnaden for det som faktisk brukes ved anfall er noe høyere for Buccolam enn for UBM. Samlet sett gir dette lavere legemiddelkostnader ved bruk av Buccolam enn ved bruk av UBM. Kostnader for ambulanse, akuttmottak, innleggelser og sykefravær er det samme for de to legemidlene siden effekten antas å være lik.

Tabell 15 viser resultatene for søkers hovedanalyse der Buccolam og rektal diazepam sammenliknes.

Tabell 15. Buccolam vs rektal diazepam. Søkers hovedanalyse. Resultater per pasient (av de som har et eller flere anfall per år) for 6 år. Diskonterte kostnader.

	BUCCOLAM®	Rectal diazepam
Total cost (NOK)	205 114	302 707
Wastage (NOK)	579	27
Drug usage costs	15 655	3880
Total drug costs	16 234	3907
Ambulance costs (NOK)	39 715	62 828
A&E cost if not admitted (NOK)	67 966	107 519
Inpatient admission costs (NOK)	40 679	64 352

	BUCCOLAM®	Rectal diazepam
ICU admission Costs (NOK)	22 795	36 061
Indirect costs (NOK)	17 724	28 039
Incremental total cost (NOK)	-97 593	
Incremental wastage costs (NOK)	552	
Incremental drug usage costs (NOK)	11 775	
Incremental total drug costs	12 328	
Incremental ambulance costs (NOK)	-23 113	
Incremental A&E cost if not admitted (NOK)	-39 554	
Incremental inpatient admission costs (NOK)	-23 674	
Incremental ICU admission costs (NOK)	-13 266	
Incremental indirect costs (NOK)	-10 315	
Number of ambulance call-outs	39	61
Number of A&E treatment sessions not admitted	34	54
Number of inpatient admissions	6.9	10.9
Number of ICU admissions	1.71	2.71
Incremental number of ambulance call-outs	-22	
Incremental number of A&E treatment sessions not admitted	-20	
Incremental number of inpatient admissions	-4	
Incremental number of ICU admissions	-1	

A&E: Accident and emergency, ICU: Intensive care unit

Samlede kostnader er lavere ved bruk av Buccolam enn ved bruk av rektal diazepam ifølge søkers analyse. Buccolam gir høyere legemiddelkostnader enn rektal diazepam. Dette mer enn oppveies av at Buccolam gir lavere kostnader til ambulansetrykninger, vurdering og behandling på akuttmottak samt innleggelses og sykefravær (indirekte kostnader).

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har gjort enveis sensitivitetsanalyser. De viktigste variablene synes å være følgende:

I analysen Buccolam vs UBM:

Sannsynligheten for at anfallet varer lengre enn 10 minutter og sannsynligheten for anfall nr. 2 – for begge legemidlene. Antakelig vil forutsetninger i svinn-beregningene også være viktige, men de synes ikke å ha blitt endret i disse enveis sensitivitetsanalysene.

I analysen Buccolam vs rektal diazepam:

Sannsynligheten for at anfallet varer lengre enn 10 minutter og sannsynligheten for anfall nr. 2 – for begge legemidlene, enhetskostnaden for vurdering på akuttmottak (uten innleggelse) og antall ambulansetkallinger.

For sammenlikningen mellom Buccolam og UBM har søker gjort en scenarioanalyse. Forutsetningen om at den gamle flasken med 1 gjenværende dose UBM kastes, er i scenarioanalysen endret til at den gjenværende dosen UBM ikke kastes, men brukes ved neste anfall. Forutsetningene er ellers som i søkers hovedscenario.

Resultatet ble da som følger:

Tabell 16. Buccolam vs. UBM. Sammenligning av inkrementelle kostnader ved ulike svinn-scenarier (diskontert)

	Incremental cost of UBM vs BUCCOLAM®	
	UBM replaced when 1 dose remaining	UBM not replaced when 1 dose remaining
Incremental total cost (NOK)	-3901	234
Incremental wastage costs (NOK)	-5267	-1104
Incremental drug usage costs (NOK)	1365	1338
Incremental total drug costs (NOK)	-3901	234

I scenariet der siste dose UBM ikke kastes, men brukes ved neste anfall, er kostnadene ved Buccolam litt høyere enn kostnadene ved UBM. Merkostnaden for Buccolam vs. UBM tilsvarer kr 234 per pasient for en periode på 6 år eller snaue kr 40 per pasient per år i dette scenariet.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen i analysene er relevant. Det er mulig at også noen av de som ikke har konvulsive anfall, har anfallsmedisin en periode, for sikkerhets skyld. Vi har imidlertid ikke tall på omfanget av dette. Derfor er hovedanalysene kun med de som har anfall. I egne beregninger og vurderinger har vi imidlertid drøftet virkningen av å inkludere også alle de som ikke har anfall, se under.

Legemiddelverket vurderer intervensjonen i analysene som relevant.

Søker har gjort analyser med to sammenliknende behandlinger; hhv uregistrert bukkal midazolam (UBM) og rektal diazepam. Dette er de relevante komparatorene. Begge vil ventelig erstattes av Buccolam. Det er i særlig grad UBM som antas å bli erstattet av Buccolam. Legemiddelverket ønsket også en sammenlikning med rektal diazepam, som har forhåndsgodkjent refusjon. Dette fordi det ikke er dokumentert at UBM – som faktisk har erstattet en del av rektal diazepam-bruken i klinisk praksis – er kostnadseffektiv sammenliknet med rektal diazepam.

3.4.2 Modellstruktur

Modellstrukturen synes i all hovedsak å være relevant.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Det er betydelig usikkerhet knyttet til effektdataene brukt i analysen der Buccolam sammenliknes med rektal diazepam. Legemiddelverket har drøftet dette i kapittel 2.2 Vi har imidlertid gjort egne analyser for å se hvor robuste resultatene er for endringer i effektestimater. Se kapittel 3.5.

Helsenyttedata er ikke brukt i hovedanalysen, men i tilleggsvurderinger. Legemiddelverket har ikke vurdert disse dataene inngående. Dette fordi Legemiddelverkets totalvurdering og konklusjon ikke var avhengig av disse tilleggsvurderingene.

3.4.4 Kostnadsdata

Alle kostnadsdataene er plausible. Det er dog usikkerhet knyttet til enhetskostnadene og ressursbruken for ambulanse, akuttmottak og innleggelser, idet dataene er hentet fra en svensk prisliste. Tilsvarende norske data mangler.

3.4.5 Resultater av analysen

Buccolam vs. UBM

Legemiddelverket vurderer at forutsetningen i søkers hovedscenario om at det kun er barn med konvulsive anfall som er inkludert i analysen, er konservativ. Denne populasjonen utgjør om lag 30 % av barn med påvist epilepsi. Det er grunn til å anta at også noen av de resterende 70 % har anfallsmedisin for sikkerhets skyld. Da blir svinnet noe større for både Buccolam og UBM, men dette ekstra svinnet blir antakelig størst for UBM. Det forutsettes i analysen at alle har to doser anfallsmedisin på tre steder. Hvis vi antar at denne forutsetningen også gjelder barn som ikke har anfall, vil dette bety at barn som bruker UBM må ha en flaske på hvert sted, totalt 3 flasker. Barn som bruker Buccolam må ha 2 ferdigfylte sprøyter på hvert sted, totalt 6 sprøyter. For barn som ikke har anfall vil dette bety at i løpet av 18 måneder (lik holdbarheten) er kostnaden for svinn kr 2072 for UBM (690,56 per flaske x 3 flasker) og kr 1513 for Buccolam (kr 756,53 per pakke x 2 pakker). Kostnadene er regnet uten mva.

På den annen side mener Legemiddelverket at forutsetningen i hovedscenariet om at siste dose UBM i gammel flaske kastes ved kjøp av ny flaske, er for negativ for UBM. Antakelig vil noen beholde siste dose for bruk ved neste anfall. Hvis alle beholder siste dose, blir samlet kostnad for Buccolam så vidt større enn samlet kostnad for UBM.

Legemiddelverket tror det mest riktige scenariet er slik:

- Noen pasienter vil beholde siste dose UBM.
- Noen pasienter som ikke har konvulsive anfall, vil også ha anfallsmedisin i beredskap.

Alt i alt innebærer dette at Buccolam i klinisk praksis kan bli noe billigere i bruk totalt sett, sammenliknet med UBM – med dagens priser. Prisen på Buccolam er noe høyere enn for UBM, men fører antakelig til mindre svinn. Det antas lik effekt av disse legemidlene.

Legemiddelverket mener derfor at Buccolam er kostnadseffektivt sammenliknet med UBM i behandling av epileptiske konvulsive anfall hos barn.

Buccolam vs. rektal diazepam

Legemiddelverket vurderer at søkers resultater er usikre. Det er særlig to grunner til dette:

- Dataene er usikre for to sentrale parametre: Sannsynligheten for virkning på antall anfall over 10 minutter og sannsynligheten for gjentatte anfall.
- Medisinsvinn for barn som ikke har anfall er ikke inkludert i analysen. Inklusjon av slikt svinn ville gjort resultatene mindre fordelaktige for Buccolam. Dette fordi kostnadene ved svinnet er større for Buccolam enn for rektal diazepam. For et barn som ikke har anfall, blir svinnet ved å ha Buccolam tilgjengelig på ca. 1500 kr i løpet av første holdbarhetsperiode, dvs. 18 måneder. Barnet trenger 2 pakninger à 756,53 kr i snitt for å dekke 3 steder. For rektal diazepam blir svinnet ca. 500 kr i første holdbarhetsperiode, dvs. 36 måneder. Barnet trenger 2 pakninger à 5 doser som hver koster 50 kr i snitt for å dekke 3 steder.

Legemiddelverket har derfor vurdert robustheten til søkers konklusjon om at Buccolam er kostnadseffektiv sammenliknet med rektal diazepam. Dette har vi gjort ved egne beregninger i kapittel 3.5.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Buccolam vs. rektal diazepam

Følgende parametre har ulike verdier for Buccolam og rektal diazepam i søkers analyse:

- Sannsynligheten for at anfallet varer lengre enn 10 minutter
- Sannsynligheten for å få et nytt anfall kort tid etter det første

Disse parameterne er svært viktige for resultatene i analysen. Legemiddelverket mener at verdiene på disse parameterne er meget usikre. Likevel mener vi at det er sannsynlig at

Buccolam kan ha noe gunstigere verdier enn rektal diazepam for disse parameterne. Se vår vurdering i kapittel 2.

Legemiddelverket har derfor gjort en terskelanalyse. I analysen har vi gjort følgende endringer sammenliknet med søkers hovedanalyse:

- Vi har vurdert hvor mye fordelene av Buccolam kan reduseres for de to nevnte parameterne uten at resultatet endres fra at Buccolam er kostnadseffektiv til ikke å være det.

I terskelanalysen har vi dessuten gjort følgende endringer sammenliknet med søkers hovedanalyse:

- Vi har brukt riktig pris ekskl. mva. på rektal diazepam.
- Vi har ekskludert virkning på indirekte kostnader. Dette er konservativt da analysene skal vises både med og uten indirekte kostnader, i hht. Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser (10).
- Vi har beregnet medisinsvinn også for de pasientene som ikke har konvulsive anfall, dvs. 70 % av de som har påvist epilepsi. Dette er en konservativ beregning idet den forutsetter at også alle de som ikke har anfall har fullt lager av anfallsmedisin tilgjengelig.

Med disse konservative antakelsene vil samlede kostnader for de to behandlingene være om lag de samme dersom:

- Sannsynligheten for at anfallet varer lengre enn 10 minutter reduseres fra 59 % til 38 % for rektal diazepam, mens den fortsatt holdes på 35 % for Buccolam. Det vil si at effektforskjellen på 24 %-poeng i søkers analyse reduseres til 3 %-poeng.
- Sannsynligheten for å få et nytt anfall kort tid etter det første reduseres fra 33 % til 17 % for rektal diazepam, mens den holdes på 14 % for Buccolam. Det vil si at effektforskjellen 19 %-poeng i søkers analyse reduseres til 3 %-poeng.

De reduserte effektforskjellene innebærer at bruk av Buccolam samlet sett gir 3,5 færre ambulanseutrykninger over 6-årsperioden per pasient med anfall – sammenliknet med rektal diazepam. Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at bruk av Buccolam kan resultere i færre ambulanseutrykninger enn rektal diazepam. I tillegg til en mulig effektforskjell kan bukkal administrering også gjøre det lettere for omsorgspersoner, som ellers ville vegre seg for rektal administrering, å gi anfallsmedisin fremfor å tilkalle ambulanse. Det er imidlertid vanskelig å tallfeste dette.

Legemiddelverket antar at antakelsene i vår analyse over er konservative, og at det således er sannsynlighetsovervekt for at Buccolam er kostnadseffektivt sammenliknet med rektal diazepam ved behandling av epileptiske konvulsive anfall hos barn.

Virkninger på livskvalitet er ikke inkludert i analysene. Buccolam kan gi følgende livskvalitetsgevinster sammenliknet med rektal diazepam:

- Gevinst knyttet til at Buccolam kan gi færre anfall over 10 minutter og færre nummer-to-anfall.
- Gevinst knyttet til det å administrere medisinen i munnen framfor rektalt i situasjoner der rektal administrering kan være belastende, særlig for barna selv.
- Disse fordelene med Buccolam kan også gjøre at frykten for anfall blir redusert og dermed gi en livskvalitetsgevinst.

Disse gevinstene er vanskelig å tallfeste og de to førstnevnte vil ha en kort varighet.

3.6 Oppsummering

Legemiddelverket mener at kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt, dvs. at kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

1. Epilepsi er en alvorlig sykdom. Krampeanfall ved epilepsi kan utvikle seg til status epilepticus. Dette er en livstruende tilstand.
2. For pasienter med alvorlig epilepsi er det behov for langvarig behandling, og det er påkrevd å ha anfallskuperende behandling i beredskap.
3. Refusjonssøker har dokumentert klinisk effekt i relevant pasientpopulasjon. Europeiske legemiddelmyndigheter har vurdert at bukkal midazolam har minst like god, og kanskje noe bedre effekt, enn rektal diazepam.
4. Legemiddelverket mener at Buccolam er kostnadseffektivt sammenliknet med uregistrert bukkal midazolam (UBM) og sammenliknet med rektal diazepam i behandling av epileptiske konvulsive anfall hos barn – gitt dagens priser.

Legemiddelverket vurderer Buccolam som kostnadseffektivt sammenliknet med UBM av følgende grunn: Buccolam har en noe høyere pris per dose enn UBM. Men dette mer enn oppveies av at svinnet antakelig blir noe mindre ved bruk av Buccolam enn ved bruk av UBM. Svinnet er doser som ikke brukes før holdbarhetstiden går ut, og som vi antar vil bli kastet. Grunnen til at svinnet kan bli mindre ved bruk av Buccolam er at Buccolam kommer i pakninger med 4 ferdigfylte oralsprøyter mens UBM kommer i flasker med innhold til 4 doser. Buccolam oralsprøyter fra samme pakning kan dermed fordeles på ulike steder (hjemme, på skolen, andre steder), mens det for UBM må være en flaske på hvert sted.

Buccolam har også andre fordeler fremfor UBM. Disse er ikke tatt med i de økonomiske analysene. For det første har Buccolam markedsføringstillatelse, og i forbindelse med denne godkjenningen har europeiske legemiddelmyndigheter vurdert effekt, sikkerhet, kvalitet og produksjonsforhold. For det andre er Buccolam ferdigfylte oralsprøyter, noe som kan redusere risiko for feil dosering.

Legemiddelverket vurderer Buccolam som kostnadseffektivt sammenliknet med rektal diazepam av følgende grunn: Buccolam har høyere pris per dose enn rektal diazepam og høyere svinnkostnader. Men dette vil antakelig mer enn oppveies av lavere kostnader til ambulansse, akuttmottak, sykehusinnleggelse og sykefravær (indirekte kostnader). Dette er basert på en effektforskjell i favør av Buccolam. Denne effektforskjellen er usikker, men Legemiddelverket har gjort terskelanalyse som indikerer at hovedkonklusjonen er plausibel. I vår vurdering har vi også tatt hensyn til at bukkal administrering av anfallsmedisin er både enklere og mindre belastende enn rektal administrering. Denne fordelene er imidlertid vanskelig å tallfeste.

4.1.1 Vilkår

Buccolam er i preparatomtalen kun godkjent til aldersgruppen fra 3 måneder til <18 år. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder derfor kun til denne aldersgruppen.

Legemiddelverket setter følgende refusjonsvilkår:
Refusjon ytes kun til barn og ungdom til og med 17 år.

Dette vilkåret legger til rette for automatisk kontroll i legenes elektronisk pasientjournal (EPJ) og apotekenes FarmaPro av at pasientens alder er innenfor refusjonsvilkåret.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I sine budsjettberegninger har refusjonssøker antatt at 70 % av pasientene som trenger anfallsmedisin ved epilepsi vil få Buccolam dersom Buccolam får forhåndsgodkjent refusjon. Dette er videre antatt å tilsvare 1074 pasienter i år 5 fra refusjon innvilges. Antall doser per pasient per år er basert på beregninger i den legemiddeløkonomiske analysen og inkluderer svinn. Refusjonssøker beregner på bakgrunn av dette en total legemiddelkostnad for Buccolam på vel 3,6 millioner kroner i år 5 dersom forhåndsgodkjent refusjon innvilges.

Legemiddelverket har vurdert konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett av at Buccolam får forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket mener at virkningene ikke vil overstige bagatellgrensen på 5 millioner kroner i år 5 fra innvilgelse av refusjon. Dette av følgende grunner:

1. Vi antar at Buccolam vil erstatte så å si all bruk av UBM i løpet av femårsperioden. Dette vil skje uansett om Buccolam fås på forhåndsgodkjent refusjon eller på individuell refusjon. Ved individuell søknad om refusjon for ikke-markedsførte legemidler stilles det krav til at relevante markedsførte legemidler er forsøkt.
2. Det kan forventes at Buccolam i noen grad også vil erstatte rektal diazepam. UBM har allerede erstattet mye av bruken av rektal diazepam. Når Buccolam, som er et godkjent legemiddel, blir tilgjengelig, antas det at enda flere pasienter vil bytte fra rektal diazepam til bukkal midazolam. Legemiddelverket tror at dette vil skje uavhengig av om Buccolam fås på forhåndsgodkjent eller individuell refusjon.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med bukkal midazolam (Buccolam) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 05-06-2013

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

Morten Aaserud
saksbehandler

Kirsti Hjelme
saksbehandler

REFERANSER

1. Epilepsi. Helsebiblioteket; 2012; Available from:
<http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/brosjyrer/epilepsi>.
2. Preparatomtale Buccolam. Statens legemiddelverk; 2011.
3. Mpimbaza A, Ndezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121(1):e58-64. Epub 2008/01/02.
4. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9481):205-10. Epub 2005/07/19.
5. Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gurer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clinical pediatrics*. 2005;44(9):771-6. Epub 2005/12/06.
6. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):623-6. Epub 1999/02/25.
7. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2010;17(6):575-82. Epub 2010/07/14.
8. Assessment report Buccolam (midazolam). European Medicines Agency; 2011; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002267/WC500112312.pdf.
9. regionsvårdsnämnden S. Regionale priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2011.
<http://www.skane.se/upload/Webbplatser/Sodra%20regionvardsnamnden/prislista/2011/helaprislistan2011.pdf>. 2011.
10. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. Statens legemiddelverk; 2012; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/retningslinjer_for_legemiddeløkonomiske_analyser/Sider/default.aspx.