

Veriton Pharma Limited
Unit 16, Trade City, Avro Way
Weybridge
KT13 0YF Surrey

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Saksbehandler:
	21.04.2020	19/16873-10	Morten Søndena/Marthe Sunde

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 19-07-2019 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for midazolam (Epistatus) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8 er følgende vedtak fattet:

Midazolam (Epistatus) innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Dersom det tilkommer nye forhold som kan endre grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, kan ny dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for en ny metodevurdering.

Begrunnelse

Veriton Pharma Limited har ikke vist at ressursbruken ved behandling med midazolam (Epistatus) står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet, jf. legemiddelforskriften § 14-5 andre ledd. Statens legemiddelverk finner derfor at midazolam (Epistatus) ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Bakgrunn

Epistatus 10mg/1ml oralsprøyter fikk innvilget norsk markedsføringstillatelse (MT) i februar 2019, med følgende godkjente indikasjon:

Epistatus er indisert til behandling av langvarige, akutte, konvulsive anfall hos barn og ungdom i alderen 10 til under 18 år.

Epistatus må bare brukes av foreldre/omsorgspersoner der pasienten er diagnostisert med epilepsi.

Epistatus fikk innvilget MT som et hybridlegemiddel, dvs. at det har et kjent virkestoff med samme kvalitative og kvantitative komposisjon som et godkjent referansealternativ. Dette skiller seg fra

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo
post@legemiddelverket.no
legemiddelverket.no

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00
Kto.: 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

generiske legemidler ved at det kan være mindre forskjeller i virkestoff, terapeutisk indikasjon, styrke, legemiddelform eller administrasjonsvei. Epistatus fikk innvilget MT i hovedsak på bakgrunn av at det ble demonstrert bioekvivalens mot referansealternativet midazolam 10mg/2ml oralsprøyter (handelsnavn Hypnovel® – ikke markedsført i Norge). Ingen kliniske studier av effekt og sikkerhet ved bruk av Epistatus ble gjennomført i forbindelse med MT-prosessen.

I Norge fins det i dag ett tilgjengelig markedsført legemiddel med tilsvarende behandlingsalternativ som Epistatus til den aktuelle pasientpopulasjonen: Buccolam (midazolam) 10mg/2ml oralsprøyter. Den godkjente indikasjonen til Buccolam lyder:

Behandling av langvarige, akutte, konvulsive anfall hos spedbarn, småbarn, barn og ungdom (fra 3 måneder til <18 år).

BUCCOLAM må bare brukes av foreldre/omsorgspersoner der pasienten er diagnostisert med epilepsi.

Buccolam er markedsført i flere styrker, men sprøytene med styrke 10mg/2ml er kun godkjent til behandling av pasienter fra 10 år og oppover, tilsvarende Epistatus. Buccolam har vært tilgjengelig på forhåndsgodkjent refusjon for den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge siden 2013.

Epilepsi og behandling av langvarige, konvulsive anfall hos barn og ungdom

Epilepsi er en betegnelse på en rekke ulike tilstander, der fellesnevneren er tilbakevendende epileptiske anfall. Anfallene kan være generaliserte eller fokale, med eller uten påvirkning av bevissthet. Den grunnleggende epilepsibehandlingen består av anfallsforebyggende behandling med antiepileptika. Hos rundt 1/3 av alle med epilepsi oppnås likevel ikke langvarig anfallsfrihet til tross for forebyggende medikamentell behandling¹.

Konvulsive anfall kjennetegnes av konvulsjoner; utbredte, voldsomme kramper². Ved konvulsive anfall med varighet over 5 minutter skal anfallskuperende behandling gis. Noe av bakgrunnen for dette er at den mest dramatiske formen for epilepsianfall, generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK), sjelden varer mer enn 1-2 minutter, og maksimalt ca. 5 minutter. GTK-anfall starter som regel med plutselig bevissthetstap og tilstivning i hele kroppen, etterfulgt av symmetriske rykninger. Anfall som varer i over 5 minutter klassifiseres som truende status epilepticus¹.

Status epilepticus (SE) er en betegnelse på anfall som vedvarer, eller gjentatte anfall der pasienten ikke oppnår restitusjon mellom anfallene. Anfall klassifiseres som etablert SE når varigheten er på over 30 minutter. Dette er en alvorlig og livstruende tilstand, og 10-20 % av barn med epilepsi opplever minst én episode med SE. SE av GTK-anfall er vanligst og mest alvorlig. Slike anfall kan føre til permanente skader på hjernen, og ved lang varighet kan det utvikles respiratorisk, kardiovaskulær og renal svikt. Det er lettere å bryte SE tidlig i forløpet, og rask behandling er viktig. Målet med behandlingen er å bryte SE så snart som mulig for å avverge utvikling av komplikasjoner^{1,3,4}.

¹ Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi, SSE [Publisert 18.02.19]. Hentet 30.03.20 fra: <https://www.epilepsibehandling.no/index.php?action=showtopic&topic=5UZ9NGgg>

² Konvulsjoner, SML [Oppdatert 20.02.18]. Hentet 30.03.20 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6569&menuitemkeylev3=6632&key=153460>

³ Serieanfall og status epilepticus, Norsk legemiddelhåndbok [Sist endret 28.08.18]. Hentet 30.03.20 fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T6.1.1.1>

⁴ Konvulsiv status epilepticus, Akuttveileder, Norsk barnelegeforening [Revidert 2015]. Hentet 30.03.20 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6569&menuitemkeylev3=6632&key=153460>

Den initiale anfallskuperende behandlingen til bruk utenfor sykehus er benzodiazepiner; enten diazepam rektalvæske eller midazolam oralsprøyter. Påførende til pasienter med alvorlig epilepsi bør instrueres i bruk av disse legemidlene^{3,4}.

Helseøkonomisk analyse

Veriton Pharma har levert en helseøkonomisk analyse, hvor Epistatus 10mg/1ml oralsprøyter er sammenlignet med Buccolam 10mg/2ml oralsprøyter. Den innsendte analysen er en kostnadsminimeringsanalyse hvor det forutsettes tilsvarende effekt og sikkerhet mellom behandlingsalternativene. Det er ikke lagt til grunn noe mereeffekt ved behandling med Epistatus sammenlignet med Buccolam målt i kvalitetsjusterte leveår. Det er derfor kun relevant å direkte sammenligne behandlingkostnadene mellom de to preparatene.

Analysen forutsetter følgende legemiddelpriser og pakningsstørrelser:

Tabell 1: Legemiddelpriser og pakningsstørrelser i Veriton Pharma sitt base case.

Preparatnavn	Administrasjonsform	Styrke/volum	Pakningsstørrelse	Legemiddelkostnad per pakning (maks AUP, inkl. mva)
Epistatus	Oralsprøyte	10mg/1ml	1 x 1ml oralsprøyte	kr 507,39
Buccolam	Oralsprøyte	10mg/2ml	4 x 2 ml oralsprøyte	kr 1 105,40

Videre bygger den innsendte kostnadsminimeringsanalysen på følgende forutsetninger:

- Tilsvarende effekt og sikkerhet mellom Epistatus og Buccolam
- Kun direkte legemiddelkostnader er inkludert
- Frekvensdistribusjonen av antall behandlingkrevende anfall opplevd av den aktuelle pasientpopulasjonen er basert på en britisk spørreundersøkelse blant leger, sykepleiere og farmasøyter (Delphi-undersøkelsen)
- En tidshorisont på ett år
- At pasientene har én oralsprøyte tilgjengelig som en grunnbeholdning med anfallskuperende medikament til enhver tid. Oralsprøytene som benyttes ved behandlingkrevende anfall kommer i tillegg til dette

I sitt base case argumenterer Veriton Pharma for at Epistatus primært vil være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter med få behandlingkrevende anfall per år. De har derfor beregnet årlige legemiddelkostnader for pasientpopulasjonen som et vektet gjennomsnitt av fordelingen mellom andelene som var forventet å oppleve 0, 1 eller 2 behandlingkrevende anfall per år, basert på den britiske Delphi-undersøkelsen. Ettersom det er 4 oralsprøyter per pakning er legemiddelkostnaden for Buccolam holdt konstant, uavhengig av antall anfall. Resultatet fra Veriton Pharma sitt base case er oppsummert i tabellen under.

Tabell 2: Resultat fra Veriton Pharma sitt base case.

Kostnad	Epistatus	Buccolam	Differanse
0–2 anfall per år			
Legemiddelkostnad per pasient	kr 774,85	kr 1 105,40	kr - 331,00

Veriton Pharma har i tillegg levert en scenarioanalyse som bygger på de samme forutsetningene som oppsummert over, bortsett fra at det legges til grunn at pasientene har to oralsprøyter med Epistatus tilgjengelig til enhver tid, uavhengig av forventet anfallsfrekvens. Resultatet fra denne scenarioanalysen er oppsummert i tabellen under.

Tabell 3: Resultat fra scenarioanalyse, som forutsetter at pasientene til enhver tid har en grunnbeholdning på to oralsprøyter Epistatus tilgjengelig.

Kostnad	Epistatus	Buccolam	Differanse
0–2 anfall per år			
Legemiddelkostnad per pasient	kr 1 282,2	kr 1 105,40	kr + 177,00

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er rimelig at Buccolam benyttes som komparator i den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. Epistatus og Buccolam inneholder samme virkestoff i samme styrke, har samme administrasjonsform og samme indikasjon, og det er i tillegg demonstrert bioekvivalens mellom Epistatus og et legemiddel tilsvarende Buccolam (midazolam oralsprøyte, 10mg/2ml). Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at det ikke vil være forskjeller i effekt og sikkerhet av betydning mellom Epistatus og Buccolam.

Den viktigste forskjellene mellom Epistatus og Buccolam er prisen per oralsprøyte, som for Epistatus er nesten dobbelt så høy som for Buccolam. Epistatus har også en mindre pakningsstørrelse enn Buccolam som potensielt kan resultere i mindre svinn av et preparat i reseptgruppe B.

Veriton Pharma hevder at den innsendte kostnadsminimeringsanalysen demonstrerer at Epistatus likevel vil være et kostnadsbesparende tiltak for en subgruppe av den aktuelle pasientpopulasjonen med lav anfallsfrekvens (0–2 behandlingkrevende anfall per år). Analysen er basert på strenge forutsetninger om bruk og forskrivning. Legemiddelverket mener at analysen til Veriton Pharma ikke gir et korrekt bilde av de reelle legemiddelkostnadene ved behandling med Epistatus sammenlignet med Buccolam.

Legemiddelverket har to hovedinnvendinger til forutsetningene i Veriton Pharmas analyse:

- I sin hovedanalyse har Veriton Pharma lagt til grunn at pasientene til enhver tid har en grunnbeholdning på én tilgjengelig oralsprøyte med Epistatus, uavhengig av forventet antall anfall. En klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller imidlertid at det anbefales at pasientene har minst to oralsprøyter tilgjengelig til enhver tid – én hjemme og én på skolen. Dette dobler kostnaden for Epistatus, men ikke for Buccolam som har flere oralsprøyter per pakke, jf. Veriton Pharmas scenarionanalyse (tabell 3). Legemiddelverket vil også henvise til metodevurderingen av Buccolam fra 2013, hvor det ble lagt til grunn at pasientene til enhver tid har minst to oralsprøyter tilgjengelig på tre ulike steder; skole, hjemme og et annet sted (f. eks. besteforeldre, fritidsaktivitet), dvs. en grunnbeholdning på totalt seks oralsprøyter⁵.

⁵ Refusjonsrapport, Midazolam (Buccolam) til behandling av epileptiske anfall, Statens legemiddelverk 05-06-2013:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Buccolam_epilepsi.pdf

- Epistatus har vesentlig kortere holdbarhet (maksimalt 14 måneder) enn Buccolam (maksimalt 24 måneder). Dette betyr at selv pasienter som er stabilt anfallsfrie over lengre tid betydelig oftere må få ekspedert nye pakninger med Epistatus fra apotek sammenlignet med Buccolam, som følge av at utgåtte pakninger med Epistatus må kasseres. På grunn av tidshorisonten på ett år som Veriton Pharma har valgt, er ikke dette gjenspeilet i deres analyse.

Ved å endre på disse to forutsetningene i analysen vil de totale legemiddelkostnadene for behandling med Epistatus være høyere enn med Buccolam, som vist i Legemiddelverkets analyse under.

I tillegg mener Legemiddelverket at det er praktiske utfordringer knyttet til en eventuell begrensning av forskrivningen for pasienter med lav forventet anfallsfrekvens. Klinikeren Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at mange pasienter gjerne har relativt stabil anfallsfrekvens over tid, men at de likevel kan oppleve anfall som følge av eksterne påkjenninger, eksempelvis ved feber/infeksjoner, perioder med mye stress eller mangel på søvn mv. Ved behov for flere enn 2 behandlinger årlig vil behandling med Epistatus koste enda mer i forhold til Buccolam.

Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har på bakgrunn av innvendingene beskrevet over utført en kostnadssammenligning mellom Epistatus og Buccolam, basert på andre forutsetninger enn i Veriton Pharma sin analyse. Legemiddelverkets analyse legger til grunn følgende forutsetninger:

- Pakningsprisen på Buccolam er oppdatert til gjeldende maks. AUP
- Tidshorisonten er forlenget til to år
- Pasientene skal aldri ha færre enn to tilgjengelige oralsprøyter som grunnbeholdning
- I løpet av det andre året vil det påløpe kostnader for pasienter som behandles med Epistatus som følge av at pakninger med utløpt holdbarhet må erstattes
- Det antas maksimal holdbarhet for alle pakninger med både Epistatus og Buccolam, dvs. henholdsvis 14 og 24 måneder
- Kostnadene vises separat for hver årlige anfallsfrekvens (0–2 per år)

Resultatet av Legemiddelverkets analyse er oppsummert i tabellen under.

Tabell 4: Legemiddelverkets analyse (alle priser er maks. AUP, eks. mva).

Antall anfall per år	Legemiddel	Kostnad grunnbeholdning av midazolam oralsprøyter	Legemiddelkostnader år 1	Legemiddelkostnader år 2	Sum legemiddelkostnader	Differanse
0	Epistatus, 1x1 ml oralsprøyte	811,84	0	811,84	1623,68	711,28
	Buccolam, 4x2ml oralsprøyter	912,40	0	0	912,40	
1	Epistatus, 1x1 ml oralsprøyte	811,84	405,92	811,84	2029,60	1117,20
	Buccolam, 4x2ml oralsprøyter	912,40	0	0	912,40	
2	Epistatus, 1x1 ml oralsprøyte	811,84	811,84	811,84	2435,52	610,72
	Buccolam, 4x2ml oralsprøyter	912,40	0	912,40	1824,80	

Som illustrert i tabellen over, vil det være vesentlig økte legemiddelkostnader ved behandling med Epistatus sammenlignet med Buccolam, uavhengig av årlig anfallsfrekvens. Legemiddelverket vil i tillegg igjen påpeke at det er utfordringer knyttet til å forutsi hvor mange anfall en pasient vil oppleve et gitt år, og hvert eneste «uforutsette» anfall under behandling med Epistatus vil medføre en betydelig økning i legemiddelkostnader. Siden Buccolam har flere oralsprøyter per legemiddelpakning vil ikke flere anfall per år påvirke de totale legemiddelkostnadene for denne behandlingen i samme grad som for Epistatus. Legemiddelverket vil også påpeke at analysen i tabell 4 kan anses som et konservativt scenario, tatt i betraktning at mange pasienter sannsynligvis til enhver tid vil ha en grunnbeholdning som overstiger to oralsprøyter, jf. metodevurderingen av Buccolam. Hvis en antar at pasientene skulle hatt flere enn to oralsprøyter tilgjengelig som grunnbeholdning til enhver tid, vil dette føre til at differansen i kostnader mellom Epistatus og Buccolam vil øke ytterligere.

Legemiddelverket har vært i kontakt med Veriton Pharma og opplyst om at Legemiddelverkets foreløpige vurdering er at pakningsprisen på Epistatus må reduseres til et nivå tilsvarende enhetsprisen (dvs. pris per oralsprøyte) for Buccolam for at forhåndsgodkjent refusjon skal kunne innvilges for Epistatus. Veriton Pharma har opplyst om at de ikke er villige til dette.

Konklusjon

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient vil være betydelig høyere ved behandling med Epistatus sammenlignet med Buccolam, uavhengig av forventet årlig anfallsfrekvens.

Legemiddelverket mener dermed at kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon etter legemiddelforskriftens §14-5 ikke kan anses som oppfylt, ettersom ressursbruken ved behandling med Epistatus ikke anses å stå i et rimelig forhold til nytten av legemidlet. Statens legemiddelverk finner derfor at Epistatus ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2, og har på dette grunnlag vedtatt å ikke føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 19-07-2019

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 26-07-2019

Opphold i saksbehandlingstiden: 29 dager

Ferdig behandlet: 21-04-2020

Total saksbehandlingstid: 241 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

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

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

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

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

Vennlig hilsen

Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn
Enhetsleder

Kirsti Hjelme
Lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.



Mottaker:

Veriton Pharma Limited, Unit 16, Trade City, Avro Way
Weybridge, KT13 0YF Surrey

Kopi:

Helse- og omsorgsdepartementet
Hesledirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Helseøkonomiforvaltningen (Helfo)
Helseklage