

SÖKANDEViroPharma SPRL
Rue Montoyer 47
1000 Brussels**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-09-06 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
BUCCOLAM	Munhålelösning	5 mg	Förfylld spruta, 4 st (1 ml)	059892	890,00	955,00
BUCCOLAM	Munhålelösning	7,5 mg	Förfylld spruta, 4 st (1,5 ml)	046652	890,00	955,00
BUCCOLAM	Munhålelösning	2,5 mg	Förfylld spruta, 4 st (0,5 ml)	049853	890,00	955,00
BUCCOLAM	Munhålelösning	10 mg	Förfylld spruta, 4 st (2 ml)	151035	890,00	955,00

ANSÖKAN

ViroPharma SPRL (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
BUCCOLAM	Munhålelösning	5 mg	Förfylld spruta, 4 st (1 ml)	059892	890,00
BUCCOLAM	Munhålelösning	7,5 mg	Förfylld spruta, 4 st (1,5 ml)	046652	890,00
BUCCOLAM	Munhålelösning	2,5 mg	Förfylld spruta, 4 st (0,5 ml)	049853	890,00
BUCCOLAM	Munhålelösning	10 mg	Förfylld spruta, 4 st (2 ml)	151035	890,00

UTREDNING I ÄRENDET

Buccolam innehåller midazolam och läkemedlets indikation är behandling av långvariga, akuta krampanfall hos spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 3 månaders ålder till <18 år.

Epilepsi är en sjukdom i hjärnan som kännetecknas av en varaktig predisposition för att generera krampanfall. I Sverige finns ungefär 10 000 barn och ungdomar med epilepsi. Företaget har uppskattat att ca 2 500 av dessa skulle komma ifråga för behandling med Buccolam eftersom de kan drabbas av akuta långvariga epilepsianfall.

Det är av största vikt att akuta långvariga anfall hos barn kan brytas snabbt för att minska risken för status epilepticus (SE). Incidensen av status epilepticus är högst hos patienter yngre än 1 år samt patienter över 60 års ålder.

Buccolam är en munhålelösning som tillhandahålls i förfyllda endossprutor i 4 olika styrkor avsedda att användas för olika åldersgrupper. Läkemedlet ges buckalt, vilket betyder på insidan av kinden. Buccolam har av EMA godkänts enligt proceduren för Pediatric Use Marketing Authorisation (PUMA).

I Sverige finns för närvarande två läkemedel tillgängliga för behandling av långvariga, akuta krampanfall: rektalt diazepam (tuber eller rektalspruta) som ges i ändtarmen, samt buckalt midazolam i form av ett licenspreparat. Det finns två olika styrkor av diazepam och om mer individuell dosering krävs, exempelvis till ett litet barn, ges delar av förpackningen.

Kliniska studier har visat non-inferiority mellan Buccolam och rektalt diazepam, det vill säga likvärdig effekt, vilket också konkluderats i utredningsprotokollet från EMA. Av utredningsprotokollet framgår också att EMA bedömer att det finns fördelar med buckalt

1485/2013

midazolam jämfört med rektalt diazepam avseende den praktiska hanteringen och att administreringssättet är mer socialt accepterat.

Läkemedelsverkets skriver i sin produktmonografi över Buccolam att effekten och säkerhetsprofilen förefaller likvärdig med andra läkemedel med samma indikation.

ViroPharma har ansökt om priset 239 kr per dos (AUP) vilket gäller för alla styrkorna. Det begärda priset är högre än motsvarande kostnad för rektalt diazepam.

Delphimetoden är ett sätt att systematiskt samla in och sammanställa åsikter/skattningar i en specifik fråga från en grupp sakkunniga. Metoden bygger på upprepade frågeomgångar och anonymitet mellan deltagarna, detta för att kunna ställa allt mer detaljerade frågor utifrån de svar som inkommit under tidigare frågeomgång.

Företaget har återoppat ett resultat från en Delhipanel med experter, för att fånga och värdera de praktiska skillnaderna mellan Buccolam och rektalt diazepam vid användning utanför sjukhus. I panelen ingick fyra överläkare/barnneurologer samt en överläkare från barn- och ungdomsmedicinsk klinik från totalt fem olika universitetssjukhus i Sverige.

Resultatet av Delhipanelens arbete visar att Buccolam på grund av enklare administrering förväntas ges på *rätt sätt* oftare än rektalt diazepam, vilket leder till ett mindre behov av ambulanstransport samt sjukhusvård för de patienter som behandlas med Buccolam. Företaget anför att detta leder till lägre totala kostnader för Buccolam jämfört med rektalt diazepam.

Landstingets förmånsgrupp har inte yttrat sig angående detta ärende.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV gör följande bedömning.

TLV skattar sjukdomens svårighetsgrad som hög eftersom långvariga krampanfall kan leda till svåra följder för patienten och den aktuella patientgruppen (särskilt de minsta barnen) har särskild hög incidens av SE.

1485/2013

Idag finns två läkemedel tillgängliga för behandling av långvariga, akuta krampanfall: rektalt diazepam (tuber eller rektalspruta) som ges i ändtarmen, samt buckalt midazolam i form av ett licenspreparat.

Vid bedömning av ett läkemedels kostnadseffektivitet jämför TLV normalt inte ett nytt läkemedel med ett oregistrerat läkemedel som endast tillhandahålls mot licens, (licenspreparat). Eftersom ett registrerat preparat med samma aktiva substans i detta fall finns att tillgå skall det oregistrerade preparatet inte längre användas. Därför är det mest relevanta jämförelsealternativet det andra läkemedlet som finns att tillgå, nämligen rektalt diazepam.

EMA konkluderade i sitt utredningsprotokoll att det var visat att effekten av buckalt midazolam inte är sämre än rektalt diazepam men att någon bättre effekt inte påvisats, vid denna indikation. Utifrån det kliniska underlaget bedömer även TLV den kliniska effekten som likvärdig mellan Buccolam och rektalt diazepam.

Det begärda priset för Buccolam är högre än motsvarande kostnad för det relevanta jämförelsealternativet. För att ett läkemedel ska subventioneras till ett högre pris än jämförelsealternativet när den kliniska effekten är densamma krävs att företaget visar att den aktuella behandlingen tillför ytterligare nytta. Företaget har för den hälsoekonomiska analysen värderat den kliniska effekten av Buccolam som likvärdig med effekten av rektalt diazepam men åberopat att skillnad i administreringsätt påverkar den totala kostnaden av behandlingen. Detta genom att behovet av ambulanstransporter och sjukhusvård minskar till följd av att läkemedlet ges på rätt sätt oftare vid användning av Buccolam jämfört med rektalt diazepam.

De utförda kliniska studierna ägde rum i sjukhusmiljö, alltså inte där läkemedlet främst förväntas användas. Enligt TLV:s kännedom saknas vetenskapliga studier som utvärderar skillnaden mellan olika administreringsätt vid akuta epilepsianfall. Orsaken till detta är sannolikt att det varken kan anses etiskt eller praktiskt genomförbart att kräva en vetenskaplig studie av administreringsätt vid behandling av akuta krampanfall som är näst intill omöjliga att förutse.

I detta fall har företaget åberopat resultatet från en Delhipanel bestående av fem överläkare/barnneurologer från totalt fem olika universitetssjukhus i Sverige. Enligt TLV:s bedömning har frågorna till panelen utformats på ett relevant sätt. Resultatet ger en viss vägledning för att tolka och värdera skillnader mellan de båda behandlingarnas administreringsätt. Delhipanelen visade på att behandling med Buccolam är behäftat med praktiska fördelar jämfört med rektalt diazepam, vilket även stöds av EMA:s uttalanden.

Den vetenskapliga nivån för dessa belägg är lägre än vad TLV normalt sett kräver för att visa skillnader i klinisk effekt, biverkningar o.d. Mot bakgrund av förutsättningarna i detta fall kring bedömningen av administreringsätt finner TLV dock att företaget vidtagit de åtgärder som är möjliga och rimliga för att visa att behandlingen tillför ytterligare nytta till patienten. TLV vill betona att dessa något lägre utredningskrav kan accepteras när det gäller att bedöma skillnader mellan behandlingars administreringsätt som väsentligt skiljer sig åt. Däremot har

1485/2013

företaget inte åberopat detta underlag för att visa skillnader i klinisk effekt eller biverkningar mellan produkterna.

TLV bedömer att Buccolam sammantaget ger en större patientnytta än rektalt diazepam till en lägre total behandlingkostnad till följd av enklare administrering. TLV anser därför att Buccolam är kostnadseffektivt.

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15§ lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Buccolam ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt samt fd landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Maria Storey. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Sofie Larsson samt juristen Marianne Aufrecht-Gustafsson.

Stefan Lundgren

Maria Storey