

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_071: Remimazolam (Byfavo) til
sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske
prosedyrer.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

31.01.2023

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet remimazolam (Byfavo). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader i forhold til dagens behandlingalternativer i norsk klinisk praksis i henhold til bestilling ID2020_071: «Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer», og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26-10-2020):

Oppdatert 04-02-2022*

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i forhold til behandlingalternativer i norsk klinisk praksis gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Paion. Paion har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at Byfavo fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt en oppsummering av forventende kostnader ved bruk av preparatet til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer sammenlignet med et av dagens alternativer i norsk klinisk praksis.

Bakgrunn

Remimazolam er et nytt legemiddel til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer, som administreres intravenøst. Det er et korttidsvirkende benzodiazepinsedativ. Den generelle kliniske effekten av remimazolam til sedasjon ved diagnostiske og kirurgiske prosedyrer er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT).

Sedering av pasienter ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer i norsk klinisk praksis

Ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer kan det være behov for sedasjon hvis pasienten er engstelig eller prosedyren vil kunne oppleves særlig besværlig. I slike situasjoner brukes i dag midazolam, diazepam, propofol eller prometazin i norsk klinisk praksis, eventuelt i kombinasjon med et opioid ved behov for smertelindring. Hvor ofte det er behov for sedasjon varierer mellom de ulike prosedyrene. Remimazolam vil trolig kunne tilbys for pasienter som i dag har behov for sedering under kortere prosedyrer (opptil 30 minutter). En medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at anestesileger i hovedsak bruker propofol til sedasjon ved prosedyrer som beskrevet over, mens andre leger trolig vil bruke midazolam for samme prosedyrer. Legemiddelverket vurderer at remimazolam vil kunne erstatte både propofol og midazolam, men siden de fleste kortere prosedyrer vil bli gjennomført av andre leger enn anestesileger, er midazolam trolig den mest aktuelle komparatoren i norsk klinisk praksis, mens propofol vil fortrenkes i mindre grad.

Pasientgrunnlag

Paion estimerer at det er behov for sedering med midazolam ved ca. 90 000 prosedyrer årlig i år 2026. Det er krevende å gi et godt estimat på hvor mange av disse pasientene som vil være aktuelle for sedering med remimazolam.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Effekten og sikkerhet av remimazolam er vist i studiene 006 og 008, som undersøkte hvorvidt sedasjon med remimazolam førte til en vellykket gjennomført prosedyre sammenlignet med placebo og midazolam for henholdsvis koloskopi og bronkoskopi. Vellykket prosedyre ble i studiene definert som fullført prosedyre uten behov for «rescue» sedativa. Pasientene skulle videre ikke ha mottatt mer enn 5 doser av studielegemiddelet i løpet av 15 minutter (begge armer) og ikke mer enn 3 top-up doser i løpet av 12 minutter (i studiearmen for midazolam). Studiearmene for remimazolam og placebo var dobbelblindet mens studiearmen med midazolam var åpen.

Studieresultatene viser at remimazolam har en signifikant høyere rate for vellykket prosedyre sammenlignet med placebo og midazolam. Da initiell dosering av midazolam i studien var suboptimal sammenlignet med norsk praksis, er ikke forskjellen i favør av remimazolam nødvendigvis overførbar til norske forhold. Sekundære utfallsmål i studiene tyder på at remimazolam kan ha et fortrinn sammenlignet med midazolam med hensyn til tiden det tar før pasienten kommer til seg selv etter endt prosedyre (ca. 5 minutter tidsbesparelse).

Kostnader

Paion har sammenlignet legemiddelkostnader og andre relaterte kostnader for sedasjon med remimazolam og midazolam per prosedyre. Andre relaterte kostnader er knyttet til redusert tidsbruk for helsepersonell og er beskrevet i avsnitt 4.2. Legemiddelkostnader per prosedyre er vist i Tabell 1.

Tabell 1 Estimert legemiddelkostnad per prosedyre

Legemiddel	Estimert legemiddelkostnad per prosedyre (NOK maks AUP inkl. mva.)
Remimazolam	278,5
Midazolam	13,0

Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Byfavo (remimazolam) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer kan være om lag 6 millioner NOK inkl. mva. i det femte

budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og baserer seg på Paions estimat om at 25 % av totalt ca. 88 000 pasienter i det femte budsjettåret vil få sedasjon med remimazolam under prosedyrer. Dette tilsvarer at remimazolam gis ved ca. 22 000 prosedyrer. Budsjettkonsekvensene kan bli høyere hvis remimazolam tas i bruk ved flere prosedyrer. Hvis raskere oppvåkning etter sedasjon med remimazolam sammenlignet med midazolam fører til en reell reduksjon i helsepersonells tidsbruk og dermed frigjøring av ressurser, kan dette bidra til å redusere budsjettkonsekvensene for sykehusene.

Legemiddelverkets vurdering

De innsendte studiene tyder på at remimazolam som sedasjonsmiddel ved koloskopi og bronkoskopi kan føre til raskere oppvåkning sammenlignet med midazolam. Dette tilsvarer ca. 5 minutter spart per prosedyre på grunn av raskere oppvåkning og dermed mindre behov for helsepersonell som overvåker og eventuelt raskere utskrivelse. Det er ikke usannsynlig at dette er overførbart til andre kirurgisk og diagnostiske prosedyrer. Imidlertid må resultatene fra sammenligningen med midazolam tolkes med forsiktighet ettersom midazolam var lavere dosert i studiene enn det som er vanlig i norsk klinisk praksis, samt at studiearmen med midazolam var åpen.

Legemiddelverket har ikke funnet noe som tilsier at remimazolam har noen tilleggsegenskaper som gjør at den er å foretrekke fremfor sederingsmidler som benyttes i dag og medisinske fageksperter er enig i dette. Dette gjelder blant annet muligheten til å kjøre bil etter gjennomført sedering og prosedyre. Remimazolam har heller ingen tilleggseffekt som f.eks. å ha en smertestillende effekt som kan medføre en besparelse i bruk av analgetika.

Kostnadssammenligningen viser en merkostnad for remimazolam sammenlignet med midazolam, også når det tas hensyn til redusert tidsbruk for helsepersonell. Legemiddelkostnaden per prosedyre ved bruk av remimazolam er omtrent 20 ganger høyere enn ved bruk av midazolam. Raskere oppvåkning etter sedasjon med remimazolam sammenlignet med midazolam kan føre til en reduksjon i helsepersonells tidsbruk og dermed frigjøring av ressurser. Det er imidlertid usikkert om tidsbesparelsen på 5 minutter per prosedyre som er vist i 006-studien er overførbart til norsk klinisk praksis, og vil utgjøre en reell gevinst i spesialisthelsetjenesten.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 SEDASJON VED KIRURGISKE OG DIAGNOSTISKE PROSEDYRER	10
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 SEDASJON VED DIAGNOSTISKE OG KIRURGISKE PROSEDYRER	14
1.4.1 <i>Behandling med remimazolam (10)</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Plassering av remimazolam i behandlingstilbudet</i>	16
1.4.4 <i>Komparator</i>	17
1.4.5 <i>Behandling med midazolam (11)</i>	17
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	19
OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER:	20
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	27
3.3 KOMPARATOR.....	28
3.4 UTFALLSMÅL	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	38
4 ØKONOMISK ANALYSE	40
4.1 LEGEMIDDELKOSTNADER	40
4.2 ANDRE RELATERTE KOSTNADER	41

4.3	RESULTATER.....	44
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	45
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PROSEDYRER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	45
5.2	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PROSEDYRE.....	47
5.3	BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN	47
5.4	BUDSJETTKONSEKVENSER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN	48
5.4.1	<i>Estimat av utgifter per prosedyre</i>	48
5.4.2	<i>Budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten</i>	48
5.5	SCENARIOANALYSER: BUDSJETTKONSEKVENNS VED ULIKE ANTALL PROSEDYRER.....	49
	REFERANSER.....	52
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	54

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_071: Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer.</i>	
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Forslagstiller:	Paion	
Legemiddelfirma:	Paion	
Preparat:	Byfavo	
Virkestoff:	Remimazolam	
Indikasjon:	Remimazolam er indisert til voksne for sedasjon under prosedyrer.	
ATC-nr:	N05CD14	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	26-03-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-10-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-10-2021	
Medisinske fagekspertene kontaktet for første gang	02-02-2022	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	17-12-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N/A	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A	
Rapport ferdigstilt	31-01-2023	
Saksbehandlingstid	459 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 459 dager.	
Saksutredere	Johan Mikkelsen Moss	
Medisinske fagekspertene	Reidun Fosby Gerrit Hendrik De Pater	
De medisinske fagekspertene har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. De medisinske fagekspertene har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
ERCP	Endoskopisk retrograde cholangiopancreaticografi
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S)
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TEAE	Treatment-emergent adverse event
NEL	Norsk Elektronisk Legehåndbok
PCI	Perkutan koronar intervensjon

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet remimazolam (Byfavo). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av remimazolam i henhold til bestilling «ID2020_071 Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer» og godkjent preparatomtale.

Den fullstendige bestillingsordlyden er som følger: «*En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Remimazolam (Byfavo) til sedasjon ved diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*»

Remimazolam fikk markedsføringstillatelse (MT) 26-03-2021, men er ikke markedsført i Norge per dags dato.

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Paion. Paion har levert en oppsummering av data fra studiene som lå til grunn for MT, andre relevante studier, samt kostnadsberegninger og budsjettanalyser som tar utgangspunkt i tidsbesparelser, og dermed ressursbesparelse ved bruk av remimazolam sammenlignet med midazolam.

Paion er i prosess for å søke MT for indikasjonsutvidelse av remimazolam til indusering og vedlikehold av generell anestesi (3). Denne indikasjonen er ikke vurdert i denne rapporten.

1.2 SEDASJON VED KIRURGISKE OG DIAGNOSTISKE PROSEDYRER

Ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer kan det være behov for sedasjon hvis pasienten er engstelig eller prosedyren oppfattes særlig besværlig. Dette kan f.eks. være endoskopiske prosedyrer (1) som bronkoskopi, gastroskopi, koloskopi, endoskopisk retrograd cholangiopancreaticografi (ERCP) og andre prosedyrer som koronar angiografi, perkutan koronar intervensjon (PCI), intervensjonelle radiologiske prosedyrer og akuttmedisinske prosedyrer. Hvor ofte det er behov for sedasjon varierer mellom de ulike prosedyrene.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det er svært krevende å anslå hvor mange pasienter som vil være aktuelle for sedering med remimazolam dersom denne innføres til rutinemessig bruk i norske sykehus. Paion har hentet tall fra Norsk pasientregister (Tabell 2) for å tallfeste antall gjennomførte prosedyrer, men å anslå andelene av disse prosedyrene hvor pasienten vil ha behov sedasjon, samt eventuelt i hvilke tilfeller remimazolam vil være aktuell å bruke, er svært krevende. En rapport fra Helse-Nord fra 2019, som også henter sine data fra Norsk pasientregister, viser til at antall årlige koloskopier i Norge i perioden 2016-2018 er ca. 90 000, altså noe høyere enn det Paion oppgir (6).

Tabell 2: Antall prosedyrer 2016-2020 hentet fra Norsk pasientregister (kilde: innsendt dokumentasjon)

Antall prosedyrer	2016	2017	2018	2019	2020
Koloskopi	78 114	79 913	81 319	80 607	76 494
Gastroskopi	83 356	85 344	84 752	84 686	79 996
Bronkoskopi	8 740	8 838	8 822	8 671	8 017
ERCP	4 329	4 487	4 554	4 884	4 754
Koronar angiografi	13 168	13 330	13 246	13 334	11 864
PCI	14 678	14 992	14 628	11 899	11 407
Total	202 385	206 904	207 321	204 081	192 532

Paion har valgt å fokusere på koloskopi, gastroskopi, koronar angiografi og PCI på grunn av begrenset informasjon om andel prosedyrer som er aktuelle for sedasjon.

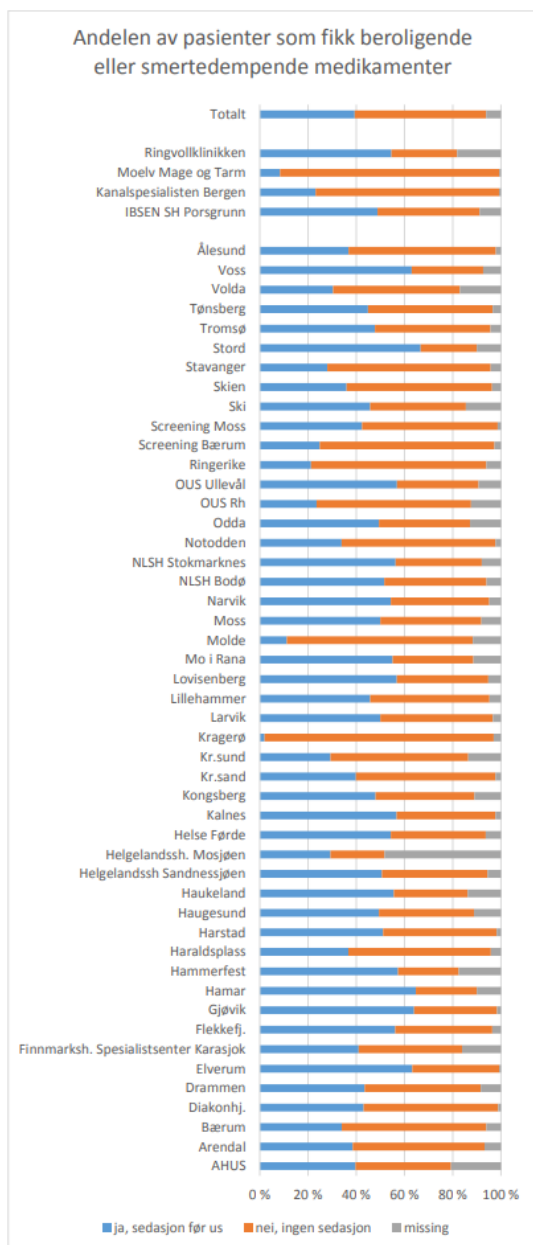
For estimering av antall prosedyrer fra 2022 til 2026 har Paion tatt utgangspunkt i året 2019. Dette begrunnes med at det er sannsynlig at nedgangen i antall prosedyrer fra 2019 til 2020 skyldes koronapandemien og at 2019 dermed er representativt for et normalår.

Paion antar ut ifra en statusrapport for nasjonalt screeningprogram for tarmkreft, at antall koloskopier vil øke med 10 % i året frem til 2026 (7). De antar ingen økning for de andre prosedyrene. Se Tabell 3 for Paions estimerte antall prosedyrer 2022-2026.

Tabell 3: Paions estimering av antall prosedyrer 2022-2026 (kilde: innsendt dokumentasjon)

Prosedyre	2019	2022	2023	2024	2025	2026
Koloskopi	80 607	97 534	107 288	118 017	129 818	142 800
Gastroskopi	84 686	84 686	84 686	84 686	84 686	84 686
Koronar angiografi	13 334	13 334	13 334	13 334	13 334	13 334
PCI	11 899	11 899	11 899	11 899	11 899	11 899
Total	190 526	207 453	217 207	227 936	239 737	252 719

Paion estimerer at 42 % av de pasientene som gjennomgikk koloskopi i 2019 fikk sedative legemidler basert på en Gastronet rapport fra 2019 (8). En oversikt over bruken av sedasjonsmidler, inkludert smertestillende, ved gjennomføring av koloskopier i Norge er vist i Figur 1.

**Figur 11**

Bruken av beroligende eller smertedempende medikamenter før eller under en koloskopi varierer mellom sentrene.

Også komplettheten av leverte data varierer i stor grad. Dette forringer datakvaliteten betydelig.

Figur 1: Andel pasienter som fikk beroligende eller smertedempende medikamenter (8)

Etter innspill fra en medisinsk fagekspert som Paion har vært i kontakt med, anslår de at 15 % av de som gjennomfører gastroskopi får sedative legemidler, mens 75 % av de som gjennomfører koronar angiografi og PCI får sedative midler. Videre anslår de en økning i andelen som får sedative legemidler ved koloskopi med 1 % etter innspill fra medisinsk fagekspert. Se Tabell 4 for Paions ekstrapolering av disse estimatene fremover i tid.

Tabell 4: Paions estimering av antall prosedyrer med behov for sedasjon (Kilde: Innsendt dokumentasjon)

Prosedyre	2019	2022	2023	2024	2025	2026
Koloskopi	33 855	43 891	49 352	55 468	62 313	69 972
Gastroskopi	12 703	12 703	12 703	12 703	12 703	12 703
Koronar angiogarfi	10 001	10 001	10 001	10 001	10 001	10 001
PCI	8 924	8 924	8 924	8 924	8 924	8 924
Total	65 483	75 518	80 980	87 096	93 940	101 600

Paion estimerer altså at det vil være vel 100 000 prosedyrer med behov for sedasjon i år fem. Av disse anslår Paion at om lag 22 000 prosedyrer er aktuelle for sedasjon med remimazolam ved en eventuell innføring, se kapittel 5.1. På grunn av en generell usikkerhet rundt antall prosedyrer har Legemiddelverket utført scenarioanalyser som viser budsjettkonsekvens ved ulikt antall prosedyrer (Se avsnitt **Feil! Fant ikke referanse-kilden.**). Legemiddelverket mener Paions antagelser om hvor mange prosedyrer som vil forekomme i fremtiden og som er aktuelle for sedasjon generelt og med remimazolam er forbundet med stor grad av usikkerhet.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 SEDASJON VED DIAGNOSTISKE OG KIRURGISKE PROSEDYRER

1.4.1 Behandling med remimazolam ([10](#))

- *Indikasjon*
Remimazolam er indisert til voksne for sedasjon under prosedyrer.
- *Virkningsmekanisme*
Remimazolam er et svært korttidsvirkende benzodiazepinsedativ. Effekten av remimazolam på sentralnervesystemet er avhengig av dosen som administreres intravenøst og tilstedeværelse eller fravær av andre legemidler. Remimazolam binder seg til benzodiazepin-områder på gamma-aminosmørsyre type A [GABAA]-reseptorer med høy affinitet, mens karboksylsyremetabolitten (CNS7054) har omtrent 300 ganger lavere affinitet for disse reseptorene. Remimazolam viser ikke klar selektivitet mellom subenheter av GABAA-reseptoren.

- **Dosering**

Remimazolam er til intravenøs bruk. Remimazolamdosen bør titreres individuelt til en effektiv dose som gir ønsket sedasjonsnivå og minimerer bivirkninger.

Tabell 1: Doseringsveiledning for voksne*

	Voksne < 65 år	Eldre ≥ 65 år og/eller med ASA-PS-klasse# III-IV og/eller kroppsvekt < 50 kg
Prosedyresedasjon med opioid**	<u>Induksjon</u> Administrer opioid* Vent 1–2 min Startdose: Injeksjon: 5 mg (2 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 2,5 mg (1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 33 mg.	<u>Induksjon</u> Administrer opioid* Vent 1–2 min Startdose: Injeksjon: 2,5-5 mg (1-2 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 17,5 mg.
Prosedyresedasjon uten opioid	<u>Induksjon</u> Injeksjon: 7 mg (2,8 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 2,5 mg (1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 33 mg.	<u>Induksjon</u> Injeksjon: 2,5–5 mg (1–2 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 17,5 mg.

* For administrasjon til pasienter som samtidig tar opioider, CNS-depressiva, alkohol eller benzodiazepiner, se pkt. 4.4.

** f.eks. 50 mikrogram fentanyl eller en passende redusert dose for eldre eller svekkede pasienter. For fentanyl doser administrert i kliniske studier, se pkt. 5.1.

American Society of Anesthesiologists Physical Status

- **Bivirkninger**

Svært vanlige (kan berøre mer enn 1 av 10 brukere)

- Lavt blodtrykk
- Uvanlig langsom eller kort pust (og lavt oksygenivå i blodet)

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 brukere)

- Hodepine
- Svimmelhet
- Langsom puls
- Kvalme
- Oppkast

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) beskriver sederingsmidler som kan være aktuelle ved ulike prosedyrer. Legemiddelverket har oppsummert oppgitte sederingsmidler for bronkoskopi, koloskopi og gastroskopi i Tabell 5.

Tabell 5: Prosedyrer og aktuelle sedasjonsmidler hentet fra NEL ([1](#))

Prosedyrer	Sederingsmidler i prosedyrebeskrivelse i NEL				
	Midazolam	Diazepam	Uspesifisert benzodiazepin	Propofol	Prometazin
Bronkoskopi			X		
Koloskopi	X	X		X	
Gastroskopi	X				X
ERCP	X	X			

Deksmedetomidin har indikasjon for sedasjon av ikke-intuberte voksne pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer som krever sedasjon ([2](#)). Metodevurdering av deksmedetomidin ble bestilt i 2018 ([ID2018 018](#)), men Legemiddelverket har så langt ikke mottatt på dokumentasjon i denne saken.

1.4.3 Plassering av remimazolam i behandlingstilbudet

Dersom remimazolam innføres til rutinemessig bruk i norske sykehus, vil det trolig være et ekstra verktøy i verktøykassa, i tillegg til de sedasjonsmidlene som benyttes i dag, for sedasjon ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer gjennomført hos voksne pasienter. Remimazolam vil trolig kunne tilbys for pasienter som i dag har behov for sedering under kortere prosedyrer (opptil 30 minutter). En medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at anestesileger i hovedsak bruker propofol til sedasjon ved slike prosedyrer, mens andre leger trolig vil bruke midazolam for samme prosedyrer. De fleste diagnostiske eller kirurgiske prosedyrene som er beskrevet som aktuell for remimazolam vil ikke bli gjennomført av anestesileger.

En medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller om et mulig større behov for remimazolam til barn enn for voksne ved diagnostiske og kirurgiske prosedyrer. Remimazolam har derimot ikke godkjent indikasjon til sedasjon hos barn, og denne bruken er dermed ikke vurdert i denne metodevurderingen.

Videre har Legemiddelverket og den medisinske fageksperten i diskusjoner notert oss at det ikke fremkommer informasjon som tilsier at remimazolam har noen tilleggsegenskaper som gjøre at den er å foretrekke fremfor sederingsmidler som benyttes i dag. Dette gjelder blant annet muligheten til å kjøre bil etter gjennomført sedering og prosedyre. Kap. 4.7 i preparatomtalen forteller at remimazolam har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Før behandling med remimazolam skal pasienten advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner før pasienten er fullstendig restituert. Videre har

remimazolam heller ingen tilleggseffekt som f.eks. å ha en smertestillende effekt som kan medføre en besparelse i bruk av analgetika.

1.4.4 Komparator

Legemiddelverket vurderer at remimazolam vil kunne erstatte både propofol og midazolam, men siden de fleste kortere prosedyrer vil bli gjennomført av andre leger enn anestesileger, vil midazolam trolig være den mest aktuelle komparatoren i norsk klinisk praksis, mens propofol vil fortrenkes i mindre grad.

Legemiddelverket vurderer derfor at midazolam er den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen. Remimazolam er sammenlignet direkte med midazolam i kliniske studier, se kapittel 2.

1.4.5 Behandling med midazolam (11)

- *Indikasjon*
 - **Sedasjon til voksne med opprettholdt bevissthet før og under terapeutiske prosedyrer med eller uten lokalbedøvelse. - relevant for metodevurdering**
 - Premedikasjon til voksne før innledning av anestesi
 - Innledning til anestesi for voksne
 - Som sedativ komponent ved kombinasjonsanestesi for voksne
 - Sedasjon for intensivbehandling for voksne

- *Virkningsmekanisme*

De sentrale virkningene av benzodiazepiner er mediert gjennom en forbedring av den GABAergiske neurotransmisjonen ved hemmende synapser. I nærvær av benzodiazepiner blir affiniteten til GABA-reseptoren for neurotransmitteren forbedret gjennom positiv allosterisk modulasjon, noe som resulterer i en økt virkning av frigitt GABA på den postsynaptiske transmembrane kloridionefluks. Kjemisk sett er midazolam et derivat av imidazobenzodiazepingruppen. Det basale nitrogenet i posisjon 2 i imidazobenzodiazepin ringsystemet gjør det mulig for den aktive ingrediensen i midazolam å danne vannopløselige salter med syrer, hvilket gir en stabil og godt tolerert injeksjonsløsning. Ved fysiologisk pH lukkes diazepinringen, og den frie basen blir dannet, noe som resulterer i en lipofil substans med rask virkning. Hurtig metabolsk omdannelse og fordeling er viktige grunner for den korte varighet av effekten.

- *Dosering*

Indikasjon	Voksne < 60 år	Voksne ≥ 60 år / svekket eller kronisk syke
Sedasjon med opprettholdt bevissthet	i.v. Initialdose: 2 – 2,5 mg Titreringsdoser: 1 mg Total dose: 3,5-7,5 mg	i.v. Initialdose: 0,5-1 mg Titreringsdoser: 0,5-1 mg Total dose: <3,5 mg

- *Bivirkninger*

Ukjent frekvens på alle bivirkninger ([11](#))

Generelt for benzodiazepiner: Gir relativt liten sirkulatorisk påvirkning. Redusert muskeltonus og bevisstløshet kan føre til luftveisobstruksjon. Ved rask intravenøs injeksjon sees uttalt respirasjonsdepresjon, og eldre pasienter kan få respirasjonsstans etter minimale doser ([12](#)). Midazolam administrert for våken sedasjon uten tilstrekkelig overvåking har forårsaket flere dødsfall pga. tap av bevissthet og luftveiskontroll.

Bivirkningene i studiene som er inkludert i metodevurderingen er beskrevet i avsnitt 3.4.2

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av remimazolam ved sedasjon under prosedyrer hos voksne kommer fra tre randomiserte kontrollerte fase 3 studier. Studiene 006 og 008 er hovedstudiene, og studie 015 var en støttende studie. Paion har levert et systematisk litteratursøk som fokuserte på remimazolam som sedasjon under prosedyrer sammenlignet med midazolam. Legemiddelverket mener Paions systematisk søk styrker utvelgelsen av relevante studier til metodevurderingen. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER:

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Remimazolam Compared to Placebo and Midazolam in Colonoscopy Patients (Study 006 NCT02290873)	Pasienter over 18 år som skal gjennomgå diagnostisk eller terapeutisk koloskopi (n=461)	Remimazolam (dobbelblindet): 5 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 2,5 mg «top-up» doser. N=296	Placebo (dobbelblindet) N=60 Eller Midazolam (open label): 1,75 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 1 mg «top-ups» doser eller 1 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 0,5 mg «top-up» doser. N=102	Antall pasienter med vellykket prosedyre definert som: <ul style="list-style-type: none">- Fullført prosedyre- Ingen behov for «rescue» sedativa- Ingen behov for mer enn 5 doser av studielegemiddelet i løpet av 15 minutter i de blindede armene og ingen behov for mer enn 3 top-up doser i løpet av 12 minutter i den åpne studiearmen (midazolam)	Tid til: <ul style="list-style-type: none">- MOAA/S¹=3 etter første dose- Laveste MOAA/S før «top-up» dose av studielegemiddel eller fentanyl- Prosedyrestart fra første dose- «Peak sedation» fra første dose- Klar til utskrivning fra avsluttet prosedyre.- Klar til utskrivning etter siste dose- Helt våken etter avsluttet prosedyre- Helt våken fra siste dose Nødvendighet av flumazenil under prosedyren.

¹ MOAA/S= Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale. Et verktøy for å måle sedasjonsnivå fra 0-5 der 0 er ikke reagerer på smerteeksponering og 5 er respondering på sitt eget navn i normalt stemmeleie

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
A Phase III Study of Remimazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy (Study 008 NCT02296892)	Pasienter ≥18 år som skal gjennomgå diagnostisk eller terapeutisk bronkoskopi (n=446)	Remimazolam (dobbelblindet): 5 mg initial bolus / 2,5 mg «top-up» doser. N=303	Placebo (dobbelblindet) N=59 Eller Midazolam (open label): 1,75 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 1 mg «top-ups» doser eller 1 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 0,5 mg «top-up» doser. N=69	Antall pasienter med vellykket prosedyre definert som: - Fullført prosedyre - Ingen behov for «rescue» sedativa - Ingen behov for mer enn 5 doser av studielegemiddelet i løpet av 15 minutter i de blindede armene og ingen behov for mer enn 3 top-up doser i løpet av 12 minutter i den åpne studiearmen (midazolam)	Tid til: - Prosedyrestart fra første dose - «Peak sedation» fra første dose - Klar til utskrivning fra avsluttet prosedyre. - Klar til utskrivning etter siste dose - Helt våken etter avsluttet prosedyre - Helt våken fra siste dose Antall pasienter med bivirkninger

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Safety and Efficacy of Remimazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy (Study 015 NCT02532647)	Pasienter ≥18 år som har ASA grad III/IV ² som skal gjennomgå diagnostisk eller terapeutisk koloskopi (n=79)	Remimazolam: 2,5-5 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 1,25-2,5 mg «top-up» doser + fentanyl forbehandling	Midazolam: 1 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 0,5 mg «top-up» doser + fentanyl forbehandling Placebo: Administrert på dobbelblindet vis + fentanyl forbehandling	Rate for vellykket prosedyre <ul style="list-style-type: none"> - Fullført prosedyre - Ingen behov for «rescue» sedativa - Ingen behov for mer enn 5 doser av studielegemiddelet i løpet av 15 minutter. For midazolam: ingen behov for mer enn 3 top-up doser i løpet av 12 minutter 	Tid til: <ul style="list-style-type: none"> - Prosedyrestart - Fullt våken

² Amerikansk forening for anesthesiologer (American Society of Anesthesiologists) sitt klassifiseringssystem for fysisk status. Rangeres fra ASA I som er en normal frisk person til ASA VI som er hjernedød (<https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Studie 006 og 008 er to like fase 3 studier som undersøkte effekt og sikkerhet av remimazolam sammenlignet med dobbelblindet studiearm med placebo og åpen studiearm med midazolam. Studie 006 inkluderte pasienter som gjennomgikk koloskopi, mens studie 008 inkluderte pasienter som gjennomgikk bronkoskopi. Pasientene i 006 og 008 ble randomisert til å motta enten remimazolam, midazolam eller placebo. I tillegg til sederingsmiddel/placebo, fikk alle pasientene analgetisk behandling med fentanyl. Det er generelt en ulempe at det var åpent design mot den aktive kontrollarmen, men forståelig grunnet doseringen. Hvorvidt dette kan ha hatt en innvirkning på studiens utfallmål er krevende å vurdere.

Generelt vurderer Legemiddelverket at det hadde vært en styrke om studiene også undersøkte sederingseffekten ved bruk til andre prosedyrer, gitt den omfattende indikasjonen til remimazolam.

Studie 015 er en fase 3 studie som undersøkte effekt og sikkerhet av remimazolam sammenlignet med dobbelblindet studiearm med placebo og åpen studiearm med midazolam for pasienter med ASA grad III/IV som skal gjennomføre koloskopi.

Studie 006, 008 og 015 har sekundære utfallsmål som måler ulike tidsintervaller, men studie 015 måler ikke like mange tidsintervaller som studie 006 og 008. Siden den økonomiske analysen bygger på de sekundære utfallsmålene som tidsintervaller mener Legemiddelverket at studie 006 og 008 er de mest relevante studiene for metodevurderingen. Studie 015 blir derfor ikke videre beskrevet i metodevurderingen.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil være voksne ≥ 18 år med behov for sedasjon under kirurgiske og diagnostiske undersøkelser i henhold til indikasjonsordlyd. En av de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener remimazolam vil være mest aktuell under kortvarige prosedyrer (under 30 minutter).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Paion har levert klinisk dokumentasjon for bruk av remimazolam til pasienter over 18 år som gjennomgår koloskopi og bronkoskopi (studie 006 og 008). Pasientdemografien fra studie 006 er vist i Tabell 6.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 6: Pasientdemografi studie 006 (kilde: (14))

		Remimazolam N = 296, no. (%)	Placebo N = 60, no. (%)	Midazolam N = 102, no. (%)	Total N = 458, no. (%)
Age, y	N	296	60	102	458
	Mean	54.4	56.0	55.6	54.9
	SD	10.12	9.51	10.15	10.05
	Minimum	19	24	20	19
	Median	55.0	56.0	57.0	55.5
	Maximum	80	92	74	92
Age group, y	<65	254 (85.8%)	53 (88.3%)	88 (86.3%)	395 (86.2%)
	≥65	42 (14.2%)	7 (11.7%)	14 (13.7%)	63 (13.8%)
Sex	Male	147 (49.7%)	25 (41.7%)	46 (45.1%)	218 (47.6%)
	Female	149 (50.3%)	35 (58.3%)	56 (54.9%)	240 (52.4%)
Height, cm	N	296	60	102	458
	Mean	170.1	167.8	169.5	169.6
	SD	10.36	10.24	11.15	10.53
	Minimum	144	147	143	143
	Median	170.0	166.0	170.0	170.0
	Maximum	193	193	200	200
Weight, kg	N	296	60	102	458
	Mean	83.2	84.6	81.9	83.1
	SD	17.39	19.90	16.24	17.47
	Minimum	40	49	52	40
	Median	83.7	80.8	81.8	82.1
	Maximum	128	144	126	144
BMI, kg/m ²	N	296	60	102	458
	Mean	28.9	30.0	28.8	29.0
	SD	4.72	5.31	4.75	4.81
	Minimum	17	19	17	17
	Median	29.1	29.0	28.2	28.7
	Maximum	40	40	39	40
ASA-PS score	N	296	60	102	458
	I	95	11	37	143
	II	179	45	61	285
	III	22	4	4	30

ASA-PS, American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

Det var en ubalansert fordeling av ASA (se fotnote 3 for beskrivelse av ASA) grader i studie 006 og 008, der pasientene som fikk placebo oftere hadde en høyere ASA grad enn pasienter som fikk remimazolam eller midazolam. Legemiddelverket vurderer at høyere ASA grad hos de som fikk placebo kan ha en påvirkning på den relative effekten av remimazolam sammenlignet med placebo ved at de sykeste pasientene kan ha en mindre sjanse for å ha en vellykket prosedyre.

Innsendt økonomisk analyse

De innsendte kostnadsberegningene bruker data fra studie 006 som inkluderte pasienter over 18 år som skulle gjennomgå diagnostisk eller terapeutisk koloskopi. Median alder i studien var 54,9 år og majoriteten var under 65 år gamle (86,2%).

Paion argumenterer for at remimazolam vil være aktuell ved lignende kirurgiske eller diagnostiske prosedyrer der sedering er aktuelt, som koronar angiografi, perkutan koronar intervensjon (PCI), endoskopisk retrograde cholangiopancreaticografi (ERCP), intervensjonelle radiologiske prosedyrer, akuttmedisinske prosedyrer og gastroskopi. Som nevnt i avsnitt 1.2.1 har Paion valgt å kun inkludere koloskopi, gastroskopi, koronar angiografi og PCI i sin helseøkonomiske analyse.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjon som er aktuell for sedering med remimazolam er en svært heterogen gruppe. Siden det ikke er noe som tilsier at den sederende effekten av remimazolam vil være avhengig av hvilken prosedyre som skal gjennomføres, mener Legemiddelverket det er relevant å inkludere andre aktuelle prosedyrer selv om studiene kun undersøkte remimazolam ved koloskopi og bronkoskopi.

Legemiddelverket mener at pasienter over 18 år med behov for sedasjon under koloskopi eller bronkoskopi i USA, som i studie 006 og 008, trolig vil være sammenlignbare med pasienter i Norge som har behov for sedasjon under koloskopi eller bronkoskopi. Legemiddelverket bemerker at kun data fra studie 006 (koloskopi) inngår i kostnadsberegningene. Legemiddelverket aksepterer dette da koloskopi er den klart hyppigst utførte prosedyren av disse to i norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar og legger til grunn at remimazolam vil bli brukt i henhold til godkjent indikasjonsordlyd og preparatomtale beskrevet i avsnitt 1.4.1.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering av remimazolam i de aktuelle kliniske studiene 006 og 008 samsvarer med det som beskrives i godkjent preparatomtale.

Innsendt økonomisk analyse

Doseringen av remimazolam i den økonomiske analysen samsvarer med doseringen i de aktuelle kliniske studiene 006 og 008, som tilsvarer ca. én ampulle med remimazolam per prosedyre.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at remimazolam vil bli brukt i henhold til preparatomtalen i norsk klinisk praksis. Doseringen av remimazolam i studie 006, samt 008, og den økonomiske analysen er i tråd med dette, og dermed relevant for metodevurderingen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar og legger til grunn at midazolam vil bli brukt i henhold til godkjent indikasjonsordlyd og preparatomtale beskrevet i avsnitt 1.4.5.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Midazolam er komparator i både studie 006 og 008. Doseringen i begge studiene var 1,75 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 1 mg «top-ups» doser eller 1 mg initial bolus eventuelt etterfulgt av 0,5 mg «top-up» doser for pasienter over 60 år eller kronisk syke.

Innsendt økonomisk analyse

Doseringen av midazolam i den innsendte økonomiske analysen baserer seg på studie 006.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket forutsetter at dosering av midazolam i norsk klinisk praksis følger doseringsanbefalingene i preparatomtalen. Studie 006 ble gjennomført i USA, og de som fikk midazolam fikk noe lavere initiell dosering enn det som er beskrevet i europeisk preparatomtale. Se sammenligning i Tabell 7.

Tabell 7: Dosering av midazolam - Sammenligning av dosering i studie europeisk retningslinje

Dosering av midazolam		
Sedasjon med opprettholdt bevissthet	Studie 006+008	Europeisk preparatomtale
Voksne < 60 år	1,75 mg initial dose +1 mg top-ups	2 – 2,5 mg initial dose +1 mg top-ups
Voksne ≥ 60 år / svekket eller kronisk syke	1 mg initial dose +0,5 mg top-ups	0,5-1 mg initial dose +0,5-1 mg top-ups

Legemiddelverket vurderer at den suboptimale doseringen for voksne < 60 år under initiell sedasjon med midazolam i studien gjør at den direkte overførbarheten til norsk klinisk praksis er usikker, og at relativ effekt i studien kan være overestimert sammenlignet med det som forventes i norsk klinisk praksis. Dette fører til at effektresultatene fra sammenligningen med midazolam må tolkes med forsiktighet. For dosering brukt i kostnadsberegning for midazolam, se avsnitt 4.1.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Hovedutfallsmålet i studie 006 og 008 var vellykket prosedyre. Se Tabell 8 og Tabell 9 for studieresultat for vellykket prosedyre for henholdsvis studie 006 og 008. For definisjonen av primærendepunktet, vellykket prosedyre, se til oversikten over primærstudiene i Kap. 2. Årsaken til hvorfor prosedyren ikke ble vellykket, definert som et av sekundærfallsmålene, er også vist i tabellene.

Tabell 8: Rate for vellykket prosedyre i studie 006 (kilde:(15)).

	Remimazolam (N=298)	Placebo (N=60)	Midazolam (N=103)	Total (N=461)
Success	272 (91.3%)	1 (1.7%)	26 (25.2%)	299 (64.9%)
Failure	26 (8.7%)	59 (98.3%)	77 (74.8%)	162 (35.1%)
Reason for failure				
Rescue sedative medication	10 (3.4%)	57 (95.0%)	66 (64.1%)	133 (28.9%)
Too many doses within the predefined time window	18 (6.0%)	44 (73.3%)	56 (54.4%)	118 (25.6%)
Procedure not completed	7 (2.3%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	10 (2.2%)
Comparison	Differences in rates	95% Confidence Interval*		p-value**
		Lower	Upper	
Remimazolam vs. Placebo	0.8961	0.8505	0.9416	<0.0001
Remimazolam vs. Midazolam	0.6603	0.5705	0.7501	

** p-value calculated from a Cochran-Mantel-Haenszel test accounting for fentanyl strata.

N = number of subjects; n = number of observations

Tabell 9: Rate for vellykket prosedyre i studie 008 (kilde:(15))

Subject Outcome	Remimazolam N=310	Placebo N=63	Midazolam N=73	Total N=446
Success	250 (80.6%)	3 (4.8%)	24 (32.9%)	277 (62.1%)
Failure	60 (19.4%)	60 (95.2%)	49 (67.1%)	169 (37.9%)
Reasons for failure				
Rescue sedative medication taken	49 (15.8%)	57 (90.5%)	39 (53.4%)	145 (32.5%)
Too many doses within the predefined time window	14 (4.5%)	10 (15.9%)	10 (13.7%)	34 (7.6%)
Procedure not completed	9 (2.9%)	3 (4.8%)	5 (6.8%)	17 (3.8%)
Comparison	Rate Differences	95% Confidence Interval		p-value
		Lower limit	Upper limit	
Remimazolam vs placebo	0.7588	0.6903	0.8274	<0.0001
Remimazolam vs midazolam	0.4777	0.3613	0.5941	

Abbreviations: N = number of subjects; n = number of observations

Note: Wald asymptotic confidence limits are presented. The p-value was calculated from a Cochran-Mantel-Haenszel test accounting for fentanyl strata.

Videre ble det også målt ulike tidsintervaller for prosedyrene i studie 006 og 008 som

- tid fra første administrering av studielegemiddelet/placebo til prosedyrestart (Tabell 10)
- tid fra prosedyreslutt til helt våken (Tabell 11)
- tid fra prosedyreslutt til utskrivningsklar (Tabell 12)
- tid fra siste administrering av studielegemiddelet/placebo til normal tilstand (Tabell 13)

Tabell 10: Tid fra første administrering av studielegemiddelet/placebo til prosedyrestart (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Study 006*			Study 008		
	RMZ N=298	PBO N=60	MDZ N=103	RMZ N=310	PBO N=63	MDZ N=73
Time to start of procedure, mins., mean (SD)	5.1 (3.82)	20.3 (4.34)	16.9 (6.31)	6.4 (5.82)	17.2 (4.15)	16.3 (8.60)
Time to start of procedure, mins., median (95% CI)	4.0 (-)	19.5 (18.0; 21.0)	19.0 (17.0; 20.0)	4.1 (4.0; 4.8)	17.0 (16.0; 17.5)	15.5 (13.8; 16.7)
Relative efficacy**	Hazard ratio (95% CI)		p-value	Hazard ratio (95% CI)		p-value
RMZ vs. PBO	6.13 (4.42; 8.52)		<0.0001	2.94 (2.20; 3.91)		<0.0001
RMZ vs. MDZ	4.77 (3.68; 6.19)		-	2.87 (2.18; 3.77)		-

*Mean values are time from start of medication administration to reaching a MOAA/S score of 3.

**Based on median values.

Tabell 11: Tid fra prosedyreslutt til helt våken (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Study 006			Study 008		
	RMZ N=298	PBO N=60	MDZ N=103	RMZ N=310	PBO N=63	MDZ N=73
Mean time to fully alert after the end of the procedure, mins	7.4	22.0	15.9	6.0	13.6	12.0
Median time to fully alert after the end of the procedure, mins	6.0	15.0	13.0	6.0	13.6	12.0
Relative efficacy	Hazard ratio (95% CI)		p-value	Hazard ratio (95% CI)		p-value
RMZ vs. PBO	3.420 (2.486; 4.705)		<0.0001	1.725 (1.296; 2.297)		0.0001
RMZ vs. MDZ	2.532 (1.979; 3.240)		-	1.127 (0.863; 1.471)		-

Numbers are rounded. *Based on median values.

Abbreviations: CI: confidence interval; ITT: intention-to-treat; MDZ: midazolam; N: sample size; PBO: placebo; RMZ: remimazolam.

Tabell 12: Tid fra prosedyreslutt til utskrivningsklar (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Study 006			Study 008		
	RMZ N=298	PBO N=60	MDZ N=103	RMZ N=310	PBO N=63	MDZ N=73
Mean time to ready for discharge after the end of the procedure [†] , mins	42.7	53.2	47.9	60.0	81.0	66.0
Median time to ready for discharge after the end of the procedure*, mins	44.0	49.0	48.0	60.0	81.0	66.0
Relative efficacy**	Hazard ratio (95% CI)		p-value	Hazard ratio (95% CI)		p-value
RMZ vs. PBO	2.006 (1.478; 1.182)		<0.0001	1.658 (1.246; 2.206)		0.0004
RMZ vs. MDZ	1.493 (1.184; 1.883)		-	1.442 (1.101; 1.890)		-

Numbers are rounded. *Defined as the ability to walk unassisted. **Based on median values.

Abbreviations: CI: confidence interval; ITT: intention-to-treat; MDZ: midazolam; N: sample size; PBO: placebo; RMZ: remimazolam.

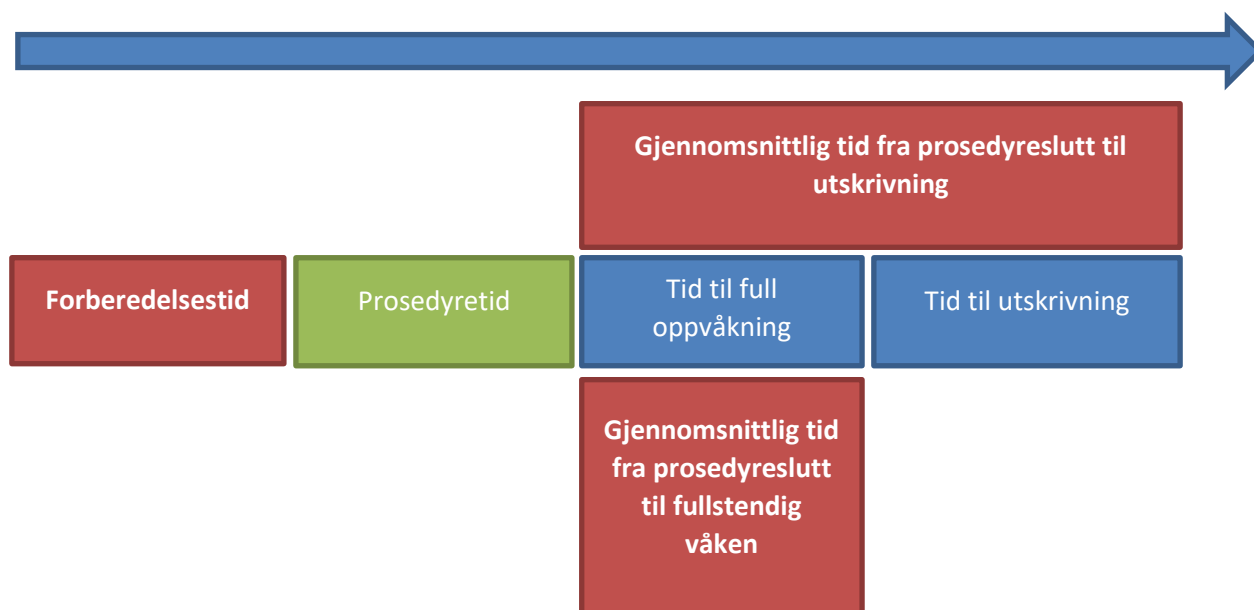
Tabell 13: Tid fra siste administrering av studielegemiddelet/placebo til normal tilstand (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Study 006			Study 008		
	RMZ N=298	PBO N=60	MDZ N=103	RMZ N=310	PBO N=63	MDZ N=73
Mean time to back to normal, hours	5.5	9.5	9.2	6.7	15.6	7.4
Median time to back to normal, hours	3.2	5.8	6.1	6.7	15.6	7.4
Relative efficacy*	Hazard ratio (95% CI)		p-value	Hazard ratio (95% CI)		p-value
RMZ vs. PBO	1.751 (1.312; 2.337)		<0.0001	1.277 (0.940; 1.734)		0.1165
RMZ vs. MDZ	1.775 (1.407; 2.239)		–	0.916 (0.690; 1.216)		–

*Based on median values.

Innsendt økonomisk analyse

Paion har fokusert på besparelser i tid etter prosedyreslutt vist i studiene som gevinsten av remimazolam sammenlignet med midazolam. Tidsbesparelsen i de økonomiske analysene baserer seg på de sekundære utfallsmålene i studie 006. Se Figur 2 for en skjematisk fremstilling av tidspunkter som inngår i analysen.



Figur 2: Illustrasjon av relevante tidsintervall ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer

Studie 006 og 008 har målt tid for de røde boksene i Figur 2, forberedelsestid, gjennomsnittlig tid fra prosedyreslutt til fullstendig våken og gjennomsnittlig tid fra prosedyreslutt til utskrivning.

I sin grunnanalyse har Paion tatt utgangspunkt i tidene målt i studie 006 og justert etter informasjon om norsk klinisk praksis innhentet fra medisinsk fagekspert.

Paion antar lik gjennomsnittlig tid fra første dose til start av prosedyre ved sedasjon i norsk klinisk praksis i sin grunnanalyse, istedenfor tidene fra studie 006. Dette gjelder både for administrering av remimazolam og midazolam. Dette antar de på grunnlag av den suboptimale initielle doseringen med midazolam i

studie 006 sammenlignet med i europeisk preparatomtale og norsk klinisk praksis. Varigheten av prosedyrene er også vurdert til å være lik innenfor hver prosedyre. Gjennomsnittlig tid fra prosedyreslutt til fullstendig våken og gjennomsnittlig tid til utskrivning fra prosedyreslutt er hentet fra studie 006 for remimazolam, mens Paion har estimert tiden til 90 minutter ved sedasjon med midazolam etter input fra medisinsk fagekspert. Se Tabell 14.

Tabell 14: Estimert tidsbruk i Paions grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Gjennomsnittlig tid fra første dose til start av prosedyre (min)	Gjennomsnittlig prosedyre-varighet (min)	Gjennomsnittlig tid fra prosedyreslutt til fullstendig våken (min)	Gjennomsnittlig tid til utskrivning fra prosedyreslutt (min)	Total tid (min)
Koloskopi					
Remimazolam	Lik tid	37,5	7,4	42,7	80,2
Midazolam		37,5	15,8	90,0	127,5
Koronar angiografi/PCI					
Remimazolam	Lik tid	45,0	7,4	42,7	87,7
Midazolam		45,0	15,8	90,0	135,0
Gastroskopi					
Remimazolam	Lik tid	20,0	7,4	42,7	62,7
Midazolam		20,0	15,8	90,0	110,0

Paion har også levert en alternativ analyse som kun bruker data fra studie 006 bortsett fra gjennomsnittlig prosedyrevarighet som er lik grunnanalyse. Dette er presentert i Tabell 15.

Tabell 15: Estimert tidsbruk i Paions alternative analyse (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Gjennomsnittlig tid fra første dose til start av prosedyre (min)	Gjennomsnittlig prosedyre-varighet (min)	Gjennomsnittlig tid fra prosedyreslutt til fullstendig våken (min)	Gjennomsnittlig tid til utskrivning fra prosedyreslutt (min)	Total tid (min)
Koloskopi					
Remimazolam	5,1	37,5	7,4	42,7	85,3
Midazolam	16,9	37,5	15,8	47,9	102,3
Koronar angiografi / PCI					
Remimazolam	5,1	45,0	7,4	42,7	92,8
Midazolam	16,9	45,0	15,8	47,9	109,8
Gastroskopi					
Remimazolam	5,1	20,0	7,4	42,7	67,8
Midazolam	16,9	20,0	15,8	47,9	84,8

Legemiddelverkets vurdering

Studieresultatene viser at remimazolam har en signifikant høyere rate for vellykket prosedyre sammenlignet med placebo og midazolam. Sammenligningen med midazolam må imidlertid tolkes som utforskende og usikker ettersom doseringen i studiene var lavere enn i norsk klinisk praksis, i tillegg til at studiearmene med midazolam var åpne.

Bare 31 av 608 prosedyrer varte lengre eller lik 30 minutter i studiene 006 og 008. Dette gjør det vanskelig å konkludere med at remimazolam er et effektivt legemiddel for sedasjon for prosedyrer som varer lengre enn 30 minutter. Det ble også observert i studiene at færre av de lengre prosedyrene ble gjennomført på en vellykket måte, sammenlignet med kortere prosedyrer for remimazolam. For pasienter som fikk midazolam i studiene var andelen suksessfulle prosedyrer den samme i korte og lengre prosedyrer (15).

Studie 006 viser en differanse i tid fra første dose til start av prosedyre ved sedasjon i favør av remimazolam sammenlignet med midazolam. Legemiddelverket mener dette ikke uten videre er overførbart til norsk klinisk praksis ettersom initiell dosering med midazolam i studien er suboptimal sammenlignet med norsk klinisk praksis. Derfor mener Legemiddelverket det er fornuftig at Paion i sin grunnanalyse har satt lik tid for remimazolam og midazolam for «Gjennomsnittlig tid fra første dose til start av prosedyre (min)».

At prosedyretiden er uavhengig av om pasienten får remimazolam eller midazolam, mener Legemiddelverket er plausibelt. Paions anslag på 37,5 minutter som gjennomsnittlig prosedyretid ved

koloskopi vurderes som relevant, man forventer at en slik prosedyre tar 15-45 minutter (16). Estimering av 45 minutter som prosedyretid for koronar angiografi / PCI er nokså godt. Dette kan ta 30 min til 1 time eller opptil 2 timer ved PCI (17). Paion har estimert 20 minutter som gjennomsnittlig prosedyretid ved gastroskopi. Gastroskopi tar 5-10 minutter (18).

Paion bruker input fra medisinsk fagekspert for å informere gjennomsnittlig tid til utskrivning fra prosedyreslutt for midazolam mens de bruker studiedata for remimazolam. I studien er denne tiden 42,7 minutter for remimazolam og 47,9 minutter for midazolam. Dette er en differanse på 5,2 minutter. Ved å anta at tiden med midazolam er 90 minutter blir differansen derimot på 47,3 minutter. Legemiddelverket mener det er høyst usannsynlig at differansen man observerer i studiedata øker over 9 ganger ved overføring til norsk klinisk praksis, og at det er mer plausibelt å anta at differansen i studiedata er forventet differanse i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener at tidsestimatene basert på input fra medisinsk fagekspert i Paions grunnanalyse er usannsynlige og at kun tidene fra studien bør informere analysen for tidene etter prosedyrestart, slik Paion har gjort i sin alternative analyse.

Selv om de sekundære endepunktene tyder på raskere oppvåkning bemerker Legemiddelverket at det er overlappende konfidensintervall mellom tidene for oppvåkning i studie 006 og 008 mellom remimazolam og midazolam. Dette gjelder tidene fra siste dose til prosedyreslutt og utskrivning («Ready for discharge from end of procedure» og «Ready for discharge from last dose») i studie 006 se Tabell 16.

Legemiddelverket mener dette viser en usikkerhet om hvorvidt det vil være en tidsbesparelse i norsk klinisk praksis ved eventuell innføring av remimazolam.

Tabell 16: Resultater sekundære endepunkter studie 006 (kilde:(15))

Time to event (min)	Remimazolam (N=296)	Placebo (N=60)	Midazolam (N=102)	p-value ^b
Start of procedure from first dose				
Number of subjects	296	60	102	
Median (95% CI) ^a	4.0 (-, -)	19.5 (18.0, 21.0)	19.0 (17.0, 20.0)	<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^c		6.13 (4.42, 8.52)	4.77 (3.68, 6.19)	
Peak sedation from first dose				
Number of subjects	296	60	102	
Median (95% CI) ^a	3.0 (-, -)	-	-	<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^c		NA	21.14 (9.32, 47.97)	
Ready for discharge from end of procedure				
Number of subjects	296	60	102	
Median (95% CI) ^a	44.0 (42.0, 46.0)	49.0 (44.0, 54.0)	48.0 (41.0, 51.0)	<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^c		2.01 (1.48, 2.72)	1.49 (1.18, 1.88)	
Ready for discharge from last dose				
Number of subjects	296	60	102	
Median (95% CI) ^a	51.0 (49.0, 54.0)	60.5 (55.0, 67.0)	57.0 (53.0, 61.0)	<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^c		2.42 (1.78, 3.28)	1.72 (1.36, 2.16)	
Fully alert from end of procedure				
Number of subjects	293	59	101	
Median (95% CI) ^a	6.0 (5.0, 7.0)	15.0 (13.0, 21.0)	13.0 (11.0, 16.0)	<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^c		3.42 (2.49, 4.71)	2.53 (1.98, 3.24)	
Fully alert from last dose				
Number of subjects	296	60	102	
Median (95% CI) ^a	14.0 (13.0, 14.0)	28.0 (24.0, 32.0)	24.0 (22.0, 26.0)	<0.0001
Hazard ratio (95% CI) ^c		4.70 (3.37, 6.56)	3.30 (2.57, 4.25)	

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified Intent-to-Treat.

a From the Kaplan-Meier analysis.

b Remimazolam vs. placebo; log-rank test stratified for fentanyl dose group (<100 µg, 100-150 µg, >150 µg.)

c Hazard ratio for remimazolam vs. placebo and midazolam. Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented.

For studie 008 er det overlappende tidsintervaller i tidene fra siste dose til prosedyreslutt og utskrivning («Ready for discharge from end of procedure» og «Ready for discharge from last dose»). Se Tabell 17.

Tabell 17: Resultater sekundære endepunkt studie 008 (kilde:(15))

Time to event (min)	Remimazolam (N=303) ^a	Placebo (N=60) ^a	Midazolam (N=68) ^a	p-value ^b
Start of procedure from first dose				
Number of subjects	300	60	68	
Median (95% CI) ^[a]	4.1 (4.0, 4.8)	17.0 (16.0, 17.5)	15.5 (13.8, 16.7)	<0.0001
Peak sedation from first dose				
Number of subjects	303	60	68	
Median (95% CI) ^[a]	3.5 (3.5, 4.0)	-	7.0 (7.0, -)	<0.0001
Fully alert from end of procedure				
Number of subjects	302	60	68	
Median (95% CI) ^[a]	6.0 (5.2, 7.1)	13.6 (8.1, 24.0)	12.0 (5.0, 15.0)	0.0001
Fully alert from last dose				
Number of subjects	302	60	68	
Median (95% CI) ^[a]	11.6 (10.0, 12.8)	20.0 (15.3, 31.0)	18.0 (15.0, 20.1)	0.0001
Ready for discharge from end of procedure				
Number of subjects	302	60	68	
Median (95% CI) ^[a]	60.0 (57.0, 63.0)	81.0 (70.0, 100.0)	66.0 (62.0, 72.0)	0.0004
Ready for discharge from last dose				
Number of subjects	303	60	68	
Median (95% CI) ^[a]	64.8 (62.0, 68.5)	93.0 (75.0, 107.0)	70.0 (67.0, 87.0)	0.0002

Abbreviations: CI = confidence interval

Refer to CNS7056-008 for censoring rules.

a From the Kaplan-Meier analysis.

b Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. p-value is calculated from log-rank test.

Legemiddelverket mener en kombinasjon av Paions grunnanalyse og alternative analyse er det mest plausible scenariolet. Der tidene før prosedyrestart er lik for remimazolam og midazolam og tidene etter prosedyrestart informeres kun ved studiedata. Legemiddelverket vil påpeke at dette også er et usikkert scenario. I Legemiddelverkets analyse er kun studiedata for tid etter prosedyreslutt benyttet (Tabell 18)

Tabell 18: Estimert tidsbruk i Legemiddelverkets analyse.

	Gjennomsnittlig tid fra første dose til start av prosedyre (min)	Gjennomsnittlig prosedyre-varighet (min)	Gjennomsnittlig tid fra prosedyreslutt til fullstendig våken (min)	Gjennomsnittlig tid til utskrivning fra prosedyreslutt (min)	Total tid (min)
Koloskopi					
Remimazolam	Lik tid	37,5	7,4	42,7	80,2
Midazolam		37,5	15,8	47,9	85,4
Koronar angiografi / PCI					
Remimazolam	Lik tid	45,0	7,4	42,7	87,7
Midazolam		45,0	15,8	47,9	92,9
Gastroskopi					
Remimazolam	Lik tid	20,0	7,4	42,7	67,8
Midazolam		20,0	15,8	47,9	84,8
Differanse for alle prosedyrer	0	0	8,4	5,2	5,2

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I studie 006 og 008 opplevde henholdsvis 358 (78,2 %) og 383 (88,9 %) pasienter minst en bivirkning. Forekomsten var høyere for pasientene som fikk midazolam sammenlignet med de som fikk remimazolam. I studie 008 opplevde 5,6 % av pasientene som fikk remimazolam alvorlige bivirkninger. 4 pasienter fikk pneumothorax, 2 fikk bronkospasme og 2 fikk hypoksi. En pasient av de som fikk remimazolam i studie 008 ble tatt ut av studien på grunn av 9 bivirkninger. Ingen bivirkninger førte til at pasienten døde.

En oppsummering av bivirkninger er vist i Tabell 19 under.

Tabell 19: Oppsummering av bivirkninger fra studie 004, 006, 008 og 015 (kilde: innsendt dokumentasjon)

Frequency of TEAE's, percent of patients	Study 004	Study 006	Study 008	Study 015	Is the adverse reaction referred to as "important identified"? Yes/No	Is the adverse reaction included in the model? Yes/No
Remimazolam	8/3 mg, 7/2 mg, 5/3 mg	5/2.5mg	5/2.5mg	2.5-5/1.25-2.5mg	Yes	No
TEAE (%)	35, 25, 35	73.6	88.4	90.3		
Serious TEAE (%)	0	0	5.6	0		
Vascular disorders (%)	-	62.2	77.6	83.9		
Hypotension (%)	2.5, 2.5, 2.5	38.9	32.7	58.1		
Cardiac disorders (%)	2.5, 0, 0	17.9	6.9	3.2		
Midazolam	2.5 mg/1 mg	1.75 mg/1 mg or 1 mg / 0.5 mg	1.75 mg/1 mg or 1 mg / 0.5 mg	1 mg/0.5 mg		
TEAE (%)	24.4	91.2	91.3	86.7		
Serious TEAE (%)	0	0	0	3.3		
Vascular disorders (%)		81.4	81.2	80.0		
Hypotension (%)	0	61.8	33.3	56.7		
Cardiac disorders (%)	2.5, 2.5, 2.5	25.5	8.7	13.3		
Placebo	-	Matched placebo	Matched placebo	Matched placebo		
TEAE (%)	-	78.3	88.1	81.3		
Serious TEAE (%)	-	0	6.8	0		
Vascular disorders (%)	-	68.3	79.7	81.3		
Hypotension (%)	-	41.7	47.5	68.8		
Cardiac disorders (%)	-	23.3	6.8	12.5		

4

Legemiddelverkets vurdering

EMA vurderte at sikkerhetsprofilen til remimazolam i hovedsak er sammenlignbar med sikkerhetsprofilen til midazolam. Derfor godtar Legemiddelverket at bivirkninger ikke inngår i den økonomiske analysen. På bakgrunn av forskjellen mellom remimazolam og midazolam sin farmakodynamiske profil mener EMA at administrasjon av remimazolam kun bør utføres av leger med erfaring med sedasjon ([15](#)).

⁴ TEAE= Treatment-emergent adverse event (behandlingsrelaterte bivirkninger)

4 ØKONOMISK ANALYSE

Innsendte kostnadsberegninger fra Paion inkluderer legemiddelkostnader og kostnader for helsepersonells tidsbruk. Analysene tar utgangspunkt i tidsbesparelser, og dermed ressursbesparelse ved bruk av remimazolam sammenlignet med midazolam.

4.1 LEGEMIDDELKOSTNADER

Innsendt dokumentasjon

Paion har lagt til grunn at pasienter i tillegg til den sedative behandlingen mottar fentanyl som smertelindring ved gjennomføring av prosedyrer som krever sedasjon. Basert på en antakelse om at bruken og dermed kostnaden av fentanyl vil være lik ved behandling med midazolam sammenlignet med remimazolam har de kun inkludert kostnadene for midazolam og remimazolam i analysen.

Legemiddelverket har oppdatert priser for remimazolam til gjeldende priser som er 278,57 NOK AUP inkl. mva. per ampulle og 213,78 NOK AIP ekskl. mva. per ampulle (19). Legemiddelkostnad per prosedyre er vist i Tabell 20.

Tabell 20 Legemiddelkostnader per prosedyre (kilde: innsendt dokumentasjon)

	IRP ⁵ for pakke med 10 hetteglass (EUR)	Valutakurs (gjennomsnittlig siste 6 måneder)	AIP per ampulle (NOK)	AUP per ampulle (NOK)	Ampulle per prosedyre	Kostnad per prosedyre (NOK)
Remimazolam	210	10,1767	213,7	278,5	1	278,50
Midazolam	-	-	5,5	13,0	1	13,00
Differanse						265,50

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er fornuftig å utelate kostnader for fentanyl i analysen. Midazolam og remimazolam er ikke analgetika og det er ingen identifiserte studier som informerer om at de har ulik påvirkning på smerter. Det er derfor ingen grunn til å tro at bruk av remimazolam versus midazolam vil påvirke andelen pasienter som får smertestillende.

Legemiddelverket mener at estimatet med 1 ampulle/hetteglass per prosedyre er sannsynlig for både midazolam og remimazolam.

1 ampulle tilsvarer 5 mg midazolam. Studie 006 viser at de som fikk midazolam gjennomsnittlig hadde ca. 3 top-ups som tilsvarer at de fikk mellom 2,5 mg (1 mg + 0,5*3) og 4,75 mg (1,75 mg + 1 mg *3) i studien.

⁵ IRP = international reference price

Tar man samme forutsetninger for standard dosering i Norge vil dette tilsvare 5-5,5 mg midazolam (2-2,5 mg + 1 mg * 3) for pasienter under 60 år og 2-3,5 mg midazolam (0,5-1 mg + 0,5-1 mg * 3, men totalt <3,5mg) for pasienter over 60 år ([11](#)).

Gjennomsnittsdosen for remimazolam i studie 006 var 10,53 (\pm 3,98) mg og mediandosen var 10,0 mg. Hvert hetteglass inneholder 20 mg remimazolam.

4.2 ANDRE RELATERTE KOSTNADER

Innsendt dokumentasjon

Studie 006 viser at tiden til oppvåkning er kortere etter sedasjon med remimazolam sammenlignet med midazolam. Dette kan ifølge Paion tillate raskere utskrivning av pasienten og frigjøring av helsepersonell som et resultat av at det ikke er like stort behov for helsepersonell under oppvåkningen ved sedasjon med remimazolam sammenlignet med midazolam. Paion har inkludert denne besparelsen i sin analyse.

Kostnader for bruk av pasientens fritid og helsepersonell er oppgitt i Tabell 21.

Tabell 21: Enhetskostnader brukt i helseøkonomisk analyse

	Kostnad per time (NOK)	Kilde
Spesialsykepleier	499	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (V1.2 fra 21-01-2022)
Sykepleier	466	
Lege, spesialist	848	
Pasientens fritid (netto lønn)	237	

I sin grunnanalyse antar Paion at pasienten blir observert av en spesialsykepleier til 499 NOK per time i tiden fra prosedyreslutt til fullstendig våken. Dette er basert på innspill fra en medisinsk fagekspert. Fra fullstendig våken til utskrivning antar Paion at en sykepleier til 466 NOK per time vil overvåke pasienten. Etter innspill fra medisinsk fagekspert om at en sykepleier vil være ansvarlig for 5 slike pasienter samtidig, antar Paion en femtedelskostnad av en sykepleier per pasient. Disse kostnadene er multiplisert med tidsbruken i Tabell 14 og resultatet er presentert under i Tabell 22.

Tabell 22: Grunnanalyse Paion - Kostnader per prosedyre ekskludert legemiddelkostnader

	Kostnad for start av sedasjon til start av prosedyre (NOK)	Prosedyre-varighet	Kostnad for prosedyreslutt til fullt våken (NOK)	Kostnad for prosedyreslutt til utskrivning (NOK)	Total kostnad (ekskludert legemiddelkostnader) per prosedyre med sedasjon (NOK)
Remimazolam	Antar ingen differanse	Antar ingen differanse	61,5	66,3	127,9
Midazolam			131,4	139,8	271,2
Differansen i kostnad per prosedyre			69,9	73,5	143,3

Paions alternative analyse bruker kun tidsestimater fra studie 006. Paion antar at en legespesialist og en spesialsykepleier vil være til stede fra start av sedasjon til start av prosedyre og kostnadene for dette tidsintervallet er beregnet deretter. Etter prosedyreslutt er kostnaden for helsepersonell lik som i grunnanalyse, altså behov for spesialsykepleier fra prosedyreslutt til fullt våken og en femtedels sykepleier for perioden prosedyreslutt til utskrivning. Disse kostnadene er multiplisert med tidsbruken i Tabell 15 og resultatet er presentert under i Tabell 23.

Tabell 23: Alternativ modell Paion - Kostnader per prosedyre ekskludert legemiddelkostnader

	Kostnad for start av sedasjon til start av prosedyre (NOK)	Prosedyre-varighet	Kostnad for prosedyreslutt til fullt våken (NOK)	Kostnad for prosedyreslutt til utskrivning (NOK)	Total kostnad (ekskludert legemiddelkostnader) per prosedyre med sedasjon (NOK)
Remimazolam	114,5	Ikke inkludert	61,5	66,3	242,4
Midazolam	379,4		131,4	74,4	585,2
Differansen i kostnad per prosedyre	264,9		69,9	8,1	342,8

Legemiddelverkets vurdering

Basert på Legemiddelverkets vurdering i avsnitt 3.4.1 bør kostnaden (ekskludert legemiddelkostnaden) før prosedyrestart være lik for behandling med midazolam og remimazolam. Legemiddelverket mener at tiden fra start av sedasjon til start av prosedyre ikke skal inkluderes i modellen på grunn av usikkerheten i dataene fra den åpne studiearmen med suboptimal initiell dosering av midazolam. Legemiddelverket

mener videre at det ikke blir riktig å bruke input fra medisinsk fagekspert for å informere gjennomsnittlig tid til utskrivning fra prosedyreslutt for midazolam mens man bruker studiedata for remimazolam.

Som nevnt i avsnitt 3.4.1 har Legemiddelverket lagt til grunn tidsbruken etter prosedyren i henhold til studiedata i den økonomiske analysen, men påpeker at også dette er et usikkert scenario.

Legemiddelverket har tatt samme utgangspunkt som Paion når det gjelder kostnader for helsepersonell etter prosedyreslutt. Paion har antatt en femtedels sykepleier for tiden fra prosedyreslutt til utskrivning og en spesialsykepleier fra prosedyreslutt til full oppvåkning. Legemiddelverket har ikke undersøkt disse antagelsene nærmere. Disse kostnadene er multiplisert med tidsbruken i Tabell 18 og resultatet er presentert under i Tabell 24.

Tabell 24: Legemiddelverkets beregning - Kostnader per prosedyre ekskludert legemiddelkostnader

	Kostnad for start av sedasjon til start av prosedyre (NOK)	Prosedyre-varighet	Kostnad for prosedyreslutt til fullt våken (NOK)	Kostnad for prosedyreslutt til utskrivning (NOK)	Total kostnad (ekskludert legemiddelkostnader) per prosedyre med sedasjon (NOK)
Remimazolam	Ikke inkludert	Ikke inkludert	61,5	66,3	127,9
Midazolam			131,4	74,4	205,8
Differansen i kostnad per prosedyre			69,9	8,1	77,9

4.3 RESULTATER

Resultatene av Legemiddelverkets kostnadssammenligning er vist i tabellen under.

Tabell 25 Legemiddelverkets beregning – Kostnader per prosedyre

	Legemiddelkostnad (NOK) maks. AUP inkl. mva.	Andre relaterte kostnader (NOK)	Total kostnad (NOK)
Remimazolam	278,50	127,90	406,40
Midazolam	13,00	205,80	218,80
Differanse i kostnad per prosedyre	265,50	-77,90	187,60

Kostnadssammenligningen viser en merkostnad for remimazolam sammenlignet med midazolam, også når det tas hensyn til redusert tidsbruk for helsepersonell. Legemiddelkostnaden per prosedyre ved bruk av remimazolam er omtrent 20 ganger høyere enn ved bruk av midazolam. Raskere oppvåkning etter sedasjon med remimazolam sammenlignet med midazolam kan føre til en reduksjon i helsepersonells tidsbruk og dermed frigjøring av ressurser. Det er imidlertid usikkert om tidsbesparelsen på 5 minutter per prosedyre som er vist i 006-studien er overførbart til norsk klinisk praksis, og vil utgjøre en reell gevinst i spesialisthelsetjenesten.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PROSEDYRER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Estimeringen som ligger til grunn for ekstrapolering av antall prosedyrer fremover i tid er omtalt i avsnitt 1.2.1. Videre forklarer Paion at datagrunnlaget for hvor store andeler som får/krever sedasjon og data for bruk av midazolam er begrenset og at de derfor velger å gå videre med kun koloskopi, gastroskopi, koronar angiografi og PCI i sine analyser. Dette er begrunnet med at disse var prosedyrene var de hyppigst utførte i 2019.

Etter innspill fra en medisinsk fagekspert anslår Paion at midazolam blir brukt i 95 % av prosedyrene ved koloskopi og gastroskopi, og ved 50 % av prosedyrene ved PCI og koronar angiografi. Tabell 26 viser Paions estimat på antall prosedyrer der midazolam blir brukt som sedasjonsmiddel i kliniske praksis i Norge.

Tabell 26: Paions estimerte antall prosedyrer der midazolam blir brukt som sedativt middel (kilde: Innsendt dokumentasjon)

Prosedyre	2019	2022	2023	2024	2025	2026
Koloskopi	32 162	41 696	46 885	52 694	59 197	66 474
Gastroskopi	12 068	12 068	12 068	12 068	12 068	12 068
Koronar angiografi	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000	5 000
PCI	4 462	4 462	4 462	4 462	4 462	4 462
Total	53 692	63 226	68 415	74 225	80 727	88 004

I henhold til innspill fra en medisinsk fagekspert Paion har vært i kontakt med, forventer de at 5 % av pasientpopulasjonen som i dag har behov for sedasjon vil kunne være aktuelle for bruk av remimazolam i 2022 og vokse til 25 % i 2026. Andelen av pasienter og antall prosedyrer i henhold til disse tilbakemeldingene er vist i Tabell 27.

Tabell 27: Estimerte andeler av pasientpopulasjonen som vil bruke remimazolam fra 2022-2026 i norsk helsetjeneste (kilde: innsendt dokumentasjon)

Prosedyre	2019		2022	2023	2024	2025	2026
Estimerte prosentandeler							
Remimazolam	0%		5%	10%	15%	20%	25%
Midazolam	100%		95%	90%	85%	80%	75%
Total	100%		100%	100%	100%	100%	100%
Estimerte antall prosedyrer ved innføring av remimazolam							
Remimazolam	0		3 161	6 841	11 134	16 145	22 001
Midazolam	53 692		60 065	61 573	63 091	64 582	66 003
Total	53 692		63 226	68 415	74 225	80 727	88 004
Estimerte antall prosedyrer uten innføring av remimazolam							
Remimazolam	0		0	0	0	0	0
Midazolam	53 692		63 226	68 415	74 225	80 727	88 004
Total	53 692		63 226	68 415	74 225	80 727	88 004

Legemiddelverket mener det er usikkert, men har likevel tatt utgangspunkt i Paions estimat om at andelen av pasientpopulasjonen som vil bruke remimazolam vil gå fra 5 % til 25 % i 2026. Det er generelt krevende å estimere markedsandeler for bruken av sedasjonsmidler og Legemiddelverket har derfor utført scenarioanalyser med ulike antall prosedyrer, se avsnitt **Feil! Fant ikke referanseilden..**

5.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PROSEDYRE

Legemiddelkostnad per prosedyre for behandlingene er beregnet i kapittel 4.1, og er:

- Remimazolam: 278,50 NOK per prosedyre
- Midazolam: 13,00 NOK per prosedyre

5.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

Estimerte legemiddelkostnader med og uten remimazolam er beregnet ved å multiplisere legemiddelkostnad per prosedyre med estimerte antall prosedyrer. Resultatet vises i Tabell 28.

Tabell 28 Estimerte legemiddelkostnader med og uten remimazolam (oppdaterte legemiddelpris).

	2022	2023	2024	2025	2026
Estimerte legemiddelkostnader ved innføring av remimazolam					
Remimazolam (NOK)	880 645	1 905 835	3 101 512	4 497 641	6 128 793
Midazolam (NOK)	781 443	801 071	820 813	840 210	858 695
Total (NOK)	1 662 088	2 706 906	3 922 324	5 337 851	6 987 488
Estimerte legemiddelkostnader uten innføring av remimazolam					
Remimazolam (NOK)	0	0	0	0	0
Midazolam (NOK)	822 572	890 078	965 662	1 050 262	1 144 927
Total (NOK)	822 572	890 078	965 662	1 050 262	1 144 927
Budsjettvirkning av anbefaling	839 516	1 816 828	2 956 662	4 287 589	5 842 561

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Byfavo (remimazolam) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og baserer seg på Paions estimat om at 25 % av totalt ca. 88 000 pasienter i det femte budsjettåret har behov for sedasjon under prosedyrer. Dette tilsvarer ca. 22 000 pasienter/prosedyrer behandlet med remimazolam i det femte budsjettåret. Både totalt antall prosedyrer og markedsandel for remimazolam er usikre estimater. Budsjettkonsekvensene kan bli høyere hvis remimazolam tas i bruk ved flere prosedyrer. Dette er belyst i scenarioanalyser.

5.4 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt, samt andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten. Denne analysen inkluderer kostnader for helsepersonells tidsbruk basert på data fra 006-studien.

5.4.1 Estimat av utgifter per prosedyre

Kostnader for helsepersonells tidsbruk etter prosedyreslutt for behandlingene er beregnet i kapittel 4.2, og er:

- Remimazolam: 127,90 NOK per prosedyre
- Midazolam: 205,80 NOK per prosedyre

De samlede utgiftene for legemiddel og helsepersonells tidsbruk for behandlingene blir dermed:

- Remimazolam: 406,40 NOK per prosedyre
- Midazolam: 218,80 NOK per prosedyre

5.4.2 Budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten

Totale budsjettkonsekvenser, basert på maks AUP, i Legemiddelverkets hovedanalyse er illustrert i Tabell 29.

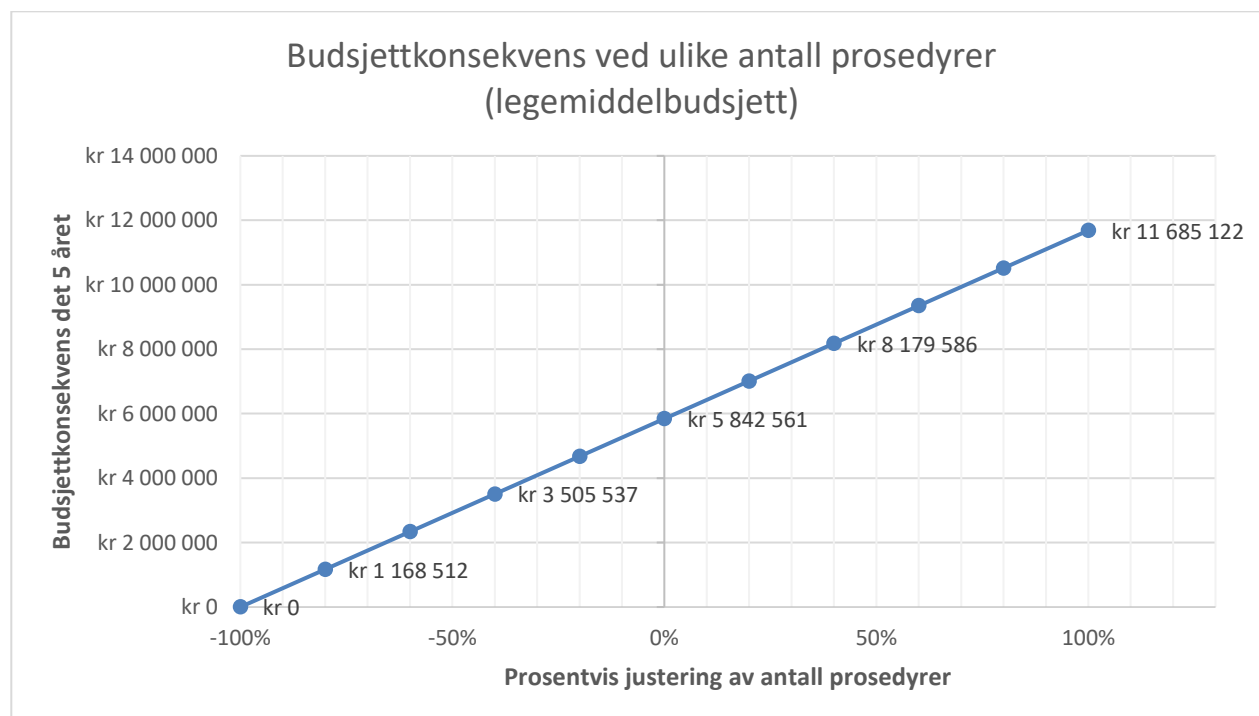
Tabell 29: Budsjettkonsekvens for legemiddelverkets analyse

	2022	2023	2024	2025	2026
Scenario MED remimazolam					
Legemiddelkostnader (NOK)	1 662 088	2 706 906	3 922 324	5 337 851	6 987 488
Andre relaterte kostnader (NOK)	12 766 057	13 547 136	14 408 285	15 355 992	16 397 159
Total (NOK)	14 428 145	16 254 042	18 330 609	20 693 843	23 384 648
Scenario UTEN remimazolam					
Legemiddelkostnader (NOK)	822 572	890 078	965 662	1 050 262	1 144 927
Andre relaterte kostnader (NOK)	13 012 440	14 080 344	15 276 015	16 614 326	18 111 851
Total (NOK)	13 835 012	14 970 422	16 241 676	17 664 589	19 256 779
Budsjettkonsekvens med Remimazolam (NOK)	593 133	1 283 620	2 088 932	3 029 255	4 127 869

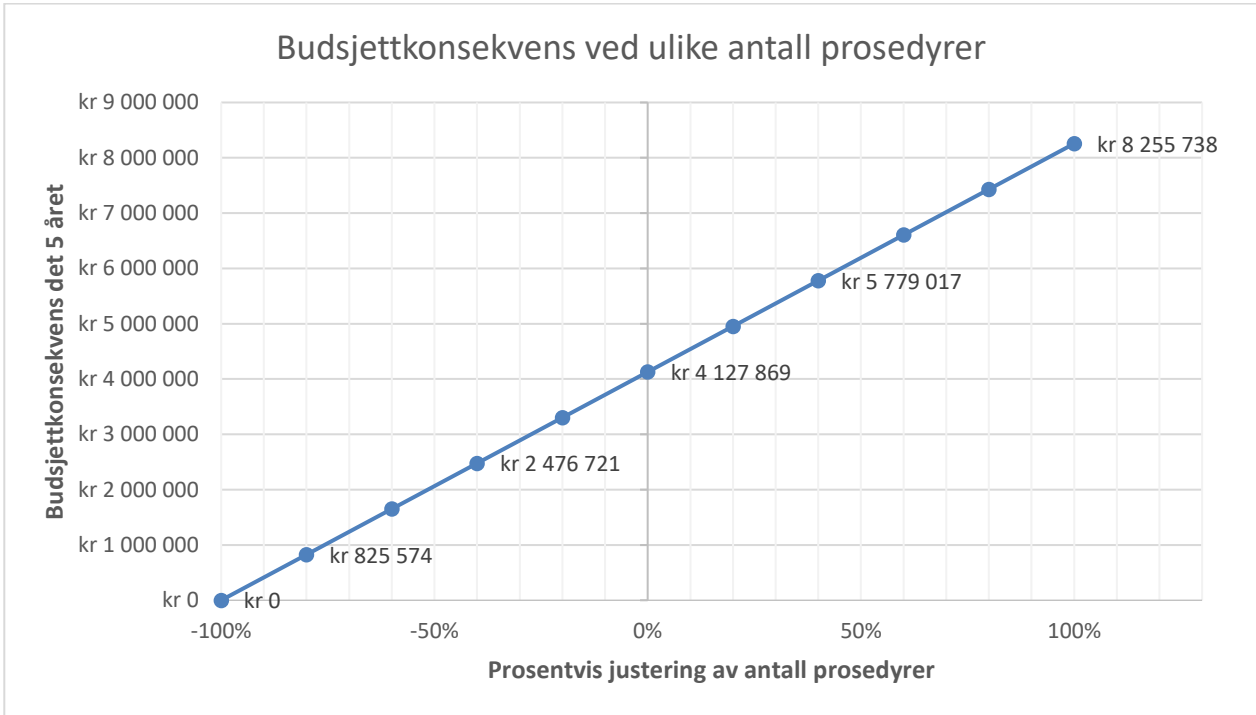
Basert på data og antagelser over anslår Legemiddelverket at å behandle aktuelle pasienter med Byfavo (remimazolam) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 4 millioner NOK med maks. AUP inkl. mva. for legemiddelkostnader i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er betydelig usikre og avhenger i stor grad av hvorvidt tidsintervallene fra studie 006 er overførbare til norsk klinisk praksis, hvorvidt tidsintervallene fra studie 006 er overførbare til andre prosedyrer med behov for sedasjon og estimeringen av hvor mange prosedyrer remimazolam vil være aktuelt sedasjonsmiddel.

5.5 SCENARIOANALYSE: BUDSJETTKONSEKVENNS VED ULIKE ANTALL PROSEDYRER

Legemiddelverket har gjort analyser ved ulike antall prosedyrer for å illustrere hvilken effekt antall prosedyrer har på budsjettkonsekvensen det 5. budsjettåret. Scenarioanalysene har samme forutsetninger og usikre faktorer som Legemiddelverkets økonomiske analyse. Ved 0 % justering av antall prosedyrer tilsvarer antall prosedyrer illustrert i Tabell 27 som vil si 22 001 prosedyrer med remimazolam det 5. budsjettåret. Det vil si at 100 % er en dobling av antall prosedyrer (44 002). Resultatet for budsjettkonsekvens i legemiddelbudsjettet er illustrert i Figur 3 og resultat for total budsjettkonsekvens (inkl. tidsbruk) ved ulike antall prosedyrer vises i Figur 4.



Figur 3: Budsjettkonsekvens ved ulike antall prosedyrer (legemiddelbudsjett)



Figur 4: Budsjettkonsekvens ved ulike antall prosedyrer

Statens legemiddelverk 31-01-2022

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Johan Mikkeltorg Moss
Saksbehandler

REFERANSER

1. Norsk Elektronisk Legemiddelhåndbok - Kliniske prosedyrer - Endoskopi [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-prosedyrer/for-leger/endoskopi>].
2. Preparatomale - Dexdor [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dexdor-epar-product-information_no.pdf].
3. EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - EMA/CHMP/511583/2022 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-16-19-may-2022_en.pdf].
4. legehåndbok Ne. Generell anestesi - Anestesi midler - Sedativa/hypnotika [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/kirurgi/tilstander-og-sykdommer/anestesi/anestesi-generell#anestesimidler-sedativa-hypnotika>].
5. legemiddelhåndbok N. T22.3.2.1 Sedativa/hypnotika i anestesen 2020 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T22.3.2.1/Sedativa/hypnotika_i_anestesen].
6. Nord TJ-H. Koloskopi 2019 - Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering.
7. Holme Ø. Nasjonalt screeningprogram for tarmkreft - statusrapport. 2020.
8. Gastronet rapport 2019 - Koloskopidata per endoskopisenter.
9. ONKONYTT. Nasjonalt screeningprogram for tarmkreft fra 2021 [Available from: <https://onkonytt.no/nasjonalt-screeningprogram-for-tarmkreft-fra-2021/>].
10. Preparatomtale - Byfavo [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byfavo-epar-product-information_no.pdf].
11. Preparatomtale Midazolam Accord [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5068.pdf>].
12. Norsk legemiddelhåndbok L22.3.1.2.1 Midazolam [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.2.1/Legemidler_i_anestesiologien].
13. Preparatomtale - Propolipid [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/04-2932.pdf>].
14. Rex DK, Bhandari R, Desta T, Demicco MP, Schaeffer C, Etkorn K, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;88(3):427-37.e6.
15. (EMA) EMA. EPAR - Public Assessment Report - Byfavo.
16. OUS Koloskopi på Rikshospitalet [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/koloskopi?sted=rikshospitalet&language=1044>].
17. Koronar angiografi - Haraldsplass Diakonale Sykehus [Available from: <https://www.haraldsplass.no/behandlinger/koronar-angiografi>].
18. Gastroskopi - Stavanger universitetssjukehus [Available from: <https://helse-stavanger.no/behandlinger/gastroskopi?sted=gastroseksjonen>].
19. Legemiddelsøk- Remimazolam [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=adea2ab9-a184-4cf0-9062->

[1b301ec83ca0&searchquery=remimazolam&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Ikk;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0.](#)

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Ingen kommentarer fra Paion.