



Budesonid/glykopyrronium/formoterol til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Type metode: Legemiddel

Område: Luftveier

Virkestoffnavn: budesonid + glykopyrronium + formoterolfumaratdihydrat

Handelsnavn:

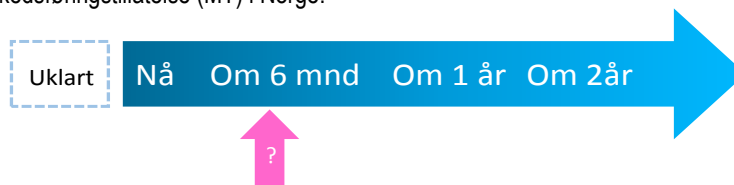
ATC-kode: R03AL

MT søker/innehaver: AstraZeneca (1)

Finansieringsansvar: Folketrygden, Blåresept

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en ny kombinasjon av tre kjente virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter en kombinasjon av et glukokortikosteroid til inhalasjon (ICS) (budesonid), en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA; antikolinergikum) (glykopyrronium) og en selektiv, langtidsvirkende beta₂-adrenergisk reseptoragonist (LABA) (formoterol). Budesonid har høy lokal antiinflammatorisk effekt, noe som reduserer symptomer og gir færre KOLS-eksaserbasjoner. Den eksakte virkningsmekanismen for den antiinflammatoriske effekten av glukokortikosteroider er ikke kjent. Glykopyrronium hemmer den bronkokonstrangerende virkningen av acetykolin på luftveienes glatte muskelceller, og utvider dermed luftveiene. Formoterol induserer bronkodilatasjon ved relaksering av glatt muskulatur i luftveiene som følge av økt cAMP, via aktivering av adenylatcyklase. Når budesonid, glykopyrronium og formoterol administreres sammen gir de ulike virkningsmekanismene en additiv effekt. Behandlingen administreres som inhalasjon og er formulert i en og samme inhalator (kombinasjonsinhalator).

Antatt indikasjon er til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til svært alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

KOLS karakteriseres av sammensnøring av luftveiene (luftstrømsobstruksjon) som ikke lar seg fullt ut reversere og normalisere. Tilstanden er langsomt fremadskridende (over flere år) og assosiert med en inflammatorisk reaksjon og strukturelle forandringer i små, perifere luftveier (obstruktiv bronkiolitt) og/eller destruksjon av lungeparenkym (emfysem). Sykdommen er vanligvis en respons på skadelige partikler eller gasser (f.eks. tobakksrøyking, yrkeseksponering for støv og kjemikalier), men kan også oppstå uten slik eksponering. KOLS er et samlebegrep som dekker både kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem.

Forløpet av KOLS kan variere fra person til person, men karakteristisk er en jevn, langsom progresjon. Pasientene kan få akutte forverringer, og de gjenoppretter ofte ikke full restitusjon til funksjonen før forverringen. KOLS kan ikke kureres, men rehabilitering, fjerning av skadelig eksponering og medikamentell behandling kan redusere symptomer, bedre livskvalitet, redusere antall forverringer, og redusere dødeligheten. KOLS er en hyppig forekommende sykdom i den norske befolkningen. Nærmere 250 000 til 350 000 mennesker i Norge har varierende grader av besvær på grunn av KOLS. Forekomsten øker kraftig i eldre aldersgrupper, men sykdommen forekommer også hos yngre. Det er ingen vesentlig kjønnsforskjell i forekomst. Nye tilfeller av KOLS opptrer årlig hos ca. 1 % av den voksne befolkningen i Norge (3). Det er uvisst hvor mange av pasientene som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes en nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging av personer med KOLS utgitt i 2012 (3). Inhalasjonsbehandling er førstevalg for personer med KOLS som trenger legemidler og som kan inhalere. Aktuelle legemiddelgrupper til inhalasjon er bronkodilatorer (som omfatter kort- eller langtidsvirkende adrenerge beta₂-reseptoragonister, og kort- eller langtidsvirkende muskarinreseptorantagonister/antikolinergika), samt inhalasjonsglukokortikoider (ICS). Vedlikeholdsbehandling av moderat til alvorlig KOLS innebærer fast, daglig bruk av langtidsvirkende bronkodilator (beta₂-agonist; LABA; muskarinantagonist/LAMA). Dersom pasienten har FEV₁ <50-70 % av forventet verdi (ulike grenser for de enkelte preparater) og hyppige forverringer kan ICS gis i kombinasjonsinhalator med LABA. Tillegg av LAMA (trippelkombinasjon) kan være aktuelt ved moderat/alvorlig KOLS med mye symptomer og stor risiko for forverring. Korttidsvirkende bronkodilator gis ved behov ved alle grader av KOLS (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert to norske metodevurderinger i form av refusjonsvedtak om indikasjonen, men med andre virkestoffer (i trippelkombinasjon) (5,6).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).
- Vi har identifisert et norsk metodevarsel om indikasjonen, men med en annen kombinasjon av virkestoffene (8), samt flere norske metodevarsler om indikasjonen, men med andre virkestoffer (i trippelkombinasjon) (9,10,11).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N=antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (40-80 år) med moderat til svært alvorlig KOLS, røyker/tidligere røyker, allerede være behandlet med minst to KOLS-vedlikeholdsbehandling i minst 6 uker før studiestart (N=1900).	BGF 320/14,4/9,6 µg BID Behandlingstid 24 uker.	- GFF 14,4/9,6 µg BID eller - BFF 320/9,6 µg BID eller - BUD+FF (Symbicort Turbohaler) 400/12 µg BID. Behandlingstid 24 uker.	Primære utfallsmål er FEV ₁ ved uke 24.	NCT02497001 PT010006 (KRONOS) Fase III	Avsluttet januar 2018. Publiserte data foreligger.
Pasienter (40-80 år) med moderat til svært alvorlig KOLS, som har fullført hovedstudien nevnt over (PT010006) (N=627).	BGF 320/14,4/9,6 µg BID Behandlingstid 28 uker.	- GFF 14,4/9,6 µg BID eller - BFF 320/9,6 µg BID. Behandlingstid 28 uker.	Primære utfallsmål er endringer fra baseline til uke 52 i beintetthet (BMD) i rygg og forandringer i øyelinsen målt vha Lens Opacities Classification System III.	NCT02536508 PT010008 Fase III	Avsluttet september 2017.
Pasienter (40-80 år) med moderat til svært alvorlig KOLS, allerede være behandlet med minst én KOLS-vedlikeholdsbehandling før	- BFF 320/9,6 µg BID eller 160/9,6 µg BID. Behandlingstid 24 uker.	- FF 9,6 µg BID eller - BUD 320 µg BID eller - BUD+FF (Symbicort Turbohaler) 400/12 µg BID.	Primære utfallsmål er endring fra baseline til uke 24 i FEV ₁ .	NCT02766608 PT009002 (TELOS) Fase III	Avsluttet desember 2017. Publiserte data foreligger.

studiestart (N=3316).		Behandlingstid 24 uker.			
Pasienter (menn og kvinner) 40-80 år med moderat til svært alvorlig KOLS, allerede være behandlet med minst én KOLS-vedlikeholdsbehandling før studiestart (N=1941)	- BFF 320/9,6 µg BID eller 160/9,6 µg BID. Behandlingstid 52 uker.	FF 9,6 µg BID.	Primære utfallsmål er forekomst av moderate eller alvorlige KOLS-forverrelser over 52 uker, samt FEV1 ved uke 24.	NCT02727660 PT009003 (SOPHOS) Fase III	Avsluttet mars 2018.
Pasienter (40-80 år) med moderat til svært alvorlig KOLS, røyker/tidligere røyker (N=8564)	- BGF 320/14,4/9,6 µg BID eller 160/14,4/9,6 µg BID Behandlingstid 52 uker.	- GFF 14,4/9,6 µg BID eller - BFF 320/9,6 µg BID Behandlingstid 52 uker.	Primært utfallsmål er forekomst av moderate eller alvorlige KOLS-forverrelser over 52 uker.	NCT02465567 PT010005 (ETHOS) Fase III	Forventet avsluttet juni 2019.

BFF - budesonid+formoterolfumarat; BGF – budesonid+glykopyrronium+formoterolfumarat; BID – to ganger daglig; BUD – budesonid; FF – formoterolfumarat; GFF - glykopyrronium+formoterolfumarat; *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input checked="" type="checkbox"/>	Metoden er en av flere nye metoder til behandling av KOLS. Nasjonale faglige retningslinjer fra 2012 kan ha behov for oppdatering.

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Hovedkilder til informasjon

- 1) Budesonide + formoterol + glycopyrrolate - Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (14.12.2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/budesonide-formoterol-glycopyrrolate/>
- 2) Budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate - EMEA/H/C/004983. EMA (07.02.2019). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-31-january-2019-meeting_en.pdf
- 3) Kols - Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. (Nasjonale faglige retningslinjer; IS-2029) (2012). Oslo: HelseDirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/produkter?letter=JKL&tema=retningslinje>
- 4) Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (T.10.2.2). Norsk legemiddelhandbok [publisert 27.01.2016]. Tilgjengelig fra <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T10.2.2>
- 5) Refusjonsvedtak – Trimbow (beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrroniumbromid). (13.10.2017). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Trimbow_KOLS_2017.pdf
- 6) Refusjonsvedtak – Trelegy Ellipta (flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol). (29.05.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Trelegy%20Ellipta_KOLS_2018.pdf
- 7) Zheng Y, et al. (2018). Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 363, k4388. Tilgjengelig fra: <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k4388>
- 8) Glykopyrronium/formoterol til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). (25.01.2018). (Metodevarsel LM nr 011 2018). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/glykopyrronium-formoterol-til-behandling-av-kronisk-obstruktiv-lungesykdom-kols>
- 9) Flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). (22.08.2017). (Metodevarsel LM nr 062 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/flutikasonfuroat-umeclidinium-vilanterol-for-behandling-av-kronisk-obstruktiv-lungesykdom-kols>
- 10) Beklometason/formoterol/glykopyrronium (Trimbow) til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). (21.06.2018). (Metodevarsel LM nr 050 2018). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/beklometason-formoterol-glykopyrronium-trimbow-til-behandling-av-kronisk-obstruktiv-lungesykdom-kols>

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemiddel på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

- 11) Flutikasonfuroat/umeclidinium/vilanterol (Trelegy Ellipta) til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). (12.11.2018). (Metodevarsel LM nr 091 2018). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/flutikasonfuroat-umeclidinium-vilanterol-trelegy-ellipta-til-behandling-av-kronisk-obstruktiv-lungesykdom-kols>

Dato for første publisering	21.06.2019
Siste oppdatering	21.06.2019