

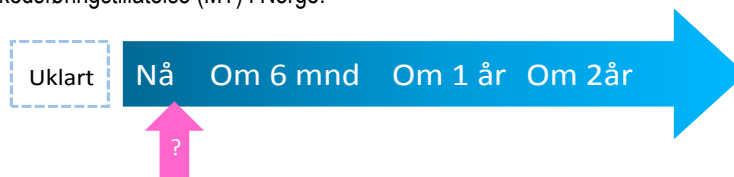


Flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol (Trelegy Ellipta) til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Type metode: Legemiddel
 Område: Luftveier
 Virkestoffnavn: Flutikasonfuroat + umeklidiniumbromid + vilanterol
 Handelsnavn: Trelegy Ellipta
 ATC-kode: R03AL08
 MT søker/innehaver: GlaxoSmithKline (1)
 Finansieringsansvar: Folketrygden; Blåresept

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Den har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men har fått såkalt «positive opinion» av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) under det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (2). Det forventes nå endelig godkjenning av EU Kommisjonen.

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden omfatter en kombinasjon av et syntetisk kortikosteroid til inhalasjon (ICS) (flutikasonfuroat), en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA; antikolinergikum) (umeklidinium) og en selektiv, langtidsvirkende beta-2-adrenerg reseptoragonist (LABA) (vilanterol). Flutikasonfuroat er et kortikosteroid med potent anti-inflammatorisk effekt, og kortikosteroider er i utbredt bruk for suppresjon av betennelse ved kroniske betennelsesykdommer i luftveiene, som KOLS. Umeklidinium hemmer den luftveissammentrekkende (bronkokonstrangerende) virkningen av acetylkolin på luftveienes glatte muskelceller, og utvider dermed luftveiene. Vilanterol induserer bronkodilatasjon ved relaxering av glatt muskulatur i luftveiene og hemmer frigivelse av mediatorer for umiddelbar hypersensitivitet fra celler, som følge av økte cAMP-nivåer via aktivering av adenylatcyklase. Når flutikasonfuroat, umeklidinium og vilanterol administreres sammen forventes en additiv effekt. Behandlingen administreres som inhalasjon og er formulert i en og samme inhalator (kombinasjonsinhalator), til bruk en gang daglig.

Flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol (Trelegy Ellipta) er allerede godkjent i Norge og EU til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) som ikke er tilstrekkelig behandlet med en kombinasjon av et ICS og en LABA (3). Antatt indikasjonsutvidelse gjelder en utvidelse av hvilken type tidligere behandling som kan ha vært forsøkt forut for oppstart med Trelegy Ellipta (inkluderer også kombinasjonsbehandling med en LABA og en LAMA) (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 meget 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 (4). 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 (4). 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 beta-2-reseptor-agonister, og kort- eller langtidsvirkende muskarinreseptorantagonister/antikolinergika), samt inhalasjonsglukokortikoider (ICS). Vedlikeholdsbehandling av moderat til alvorlig KOLS innebærer fast, daglig bruk av langtidsvirkende bronkodilator (beta-2-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 kan dessuten være aktuelt ved moderat/alvorlig KOLS med mye symptomer og stor risiko for forverring. Korttidsvirkende bronkodilator gis ved behov ved alle grader av KOLS (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering i form av et refusjonsvedtak om virkestoffene, men med en annen indikasjon (6).
- Vi har også identifisert en norsk metodevurdering i form av et refusjonsvedtak om indikasjonen (KOLS), men med andre virkestoffer (i trippelkombinasjon) (7).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).
- Vi har også identifisert et norsk metodevarsel om virkestoffene (trippelkombinasjon), men med en annen indikasjon (8).

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 (menn og kvinner) ≥ 40 år med KOLS, CAT-skår ≥10, røyker/tidligere røyker, daglig KOLS-vedlikeholdsbehandling i minst tre måneder før studie-start (N=1811)	FF/UMEC/VI 100 µg/62.5 µg/25 µg QD i 24 uker + 52 ukers forlengelse (subgruppe)	BUD/FOR (400 µg/12 µg) BID i 24 uker + 52 ukers forlengelse (subgruppe)	Forandring fra baseline til uke 24 og uke 52 i FEV ₁ og SGRQ	NCT02345161 (FULFIL) Fase III	Avsluttet april 2016. Publiserte data foreligger.
Pasienter (menn og kvinner) ≥ 40 år med KOLS, CAT-skår ≥10, røyker/tidligere røyker, daglig KOLS-vedlikeholdsbehandling i minst tre måneder før studie-start (N=10355)	FF/UMEC/VI 100 µg/62.5 µg/25 µg QD i 52 uker	FF/VI (100 µg/25 µg), eller UMEC/VI (62.5 µg/25 µg) QD i 52 uker	Moderat og alvorlig KOLS-eksaserasjonsrate over 52 ukers behandling	NCT02164513 (IMPACT) Fase III	Avsluttet juli 2017. Publiserte data foreligger.
Pasienter (menn og kvinner) ≥ 40 år med KOLS, CAT-skår ≥10, røyker/tidligere røyker, daglig KOLS-vedlikeholdsbehandling i minst tre	FF/UMEC/VI 100 µg/62.5 µg/25 µg + placebo QD i 24 uker	FF/VI (100 µg/25 µg) + UMEC (62.5 µg) QD i 24 uker	Forandring fra baseline til uke 24 i FEV ₁	NCT02729051 Fase III	Avsluttet mai 2017. Publiserte data foreligger.

måneder før studie- start (N=1058)					
---------------------------------------	--	--	--	--	--

BID – to ganger daglig; BUD – budesonid; CAT – «COPD Assessment Test»; FF - flutikasonfuroat; FOR – formoterol; SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire; UMEC – umeklidinium; VI – vilanterol; QD – en gang daglig; *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) Fluticasone + umeklidinium + vilanterol: Elebrato Ellipta, Trelegy Ellipta - Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), maintenance treatment of symptoms, delivered once daily via the Ellipta inhaler. (17. oktober 2018). Specialist Pharmacy Services, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fluticasone-umeclidinium-vilanterol/>
- 2) EMA: Trelegy Ellipta - fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol – Opinion. Tilgjengelig fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicine/summary-opinion/trelegy-ellipta>
- 3) Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC): Trelegy Ellipta (flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_no.pdf
- 4) Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging av personer med KOLS. (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2029N) (2012). Oslo: HelseDirektoratet. Tilgjengelig fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-og-veileder-for-forebygging-diagnostisering-og-oppfolging-av-personer-med-kols>
- 5) Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (T.10.2.2). Norsk legemiddelhandboka [publisert 27.01.2016]. Tilgjengelig fra <http://legemiddelhandboka.no/terapi/søker/+%2BKOLS/14682>
- 6) Refusjonsvedtak – Trelegy Ellipta (flutikasonfuroat/umeklidinium/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) Refusjonsvedtak – Trimbow (beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrioniumbromid) (13.10.2017). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%c3%b8konomiske%20rapporter/T/Trimbow_KOLS_2017.pdf
- 8) Flutikasonfuroat/umeklidinium/vilanterol for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). (22. august 2017). (Metodevarsel LM nr 062 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/flutikasonfuroat-umeklidinium-vilanterol-for-behandling-av-kronisk-obstruktiv-lungesykdom-kols>

Dato for første publisering 12.11.2018
Siste oppdatering 12.11.2018