



Varenummer	Handelsnavn	Styrke	Pakningsstørrelse	Døgn-doser	AIP (døgn kostnad)	AUP (døgn kostnad)	Refusjonspris
527575	Bevespi Aerosphere	7,2µg/ 5µg	1 x 120 doser	30	370,00 (12,33)	508,00 (16,93)	508,00

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for glykopyrronium/ formoterolfumaratdihydrat (Bevespi Aerosphere) ikke skal være høyere enn maksimalpris/ refusjonspris/ trinnpris for referansealternativene.

Varenummer	Handelsnavn	Styrke	Pakningsstørrelse	Døgn-doser	AIP	AUP	Døgn-kostnad AIP	Døgn-kostnad AUP
075140	Spiolto Respimat	2,5µg/ 2,5µg	1 x 60	30	362,15	498,00	12,07	16,60
111539	Duaklir Genuair	340µg/ 12µg	1 x 60	30	366,97	504,10	12,23	16,80
473807	Ultibro Breezhaler	85µg/ 43µg	1 x 30	30	387,59	530,40	12,92	17,68
504120	Anoro Ellipta	55µg/ 22µg	1 x 30	30	375,13	514,50	12,50	17,15

Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/ eller referansealternativet (Spiolto), vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-05-2019. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

### Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

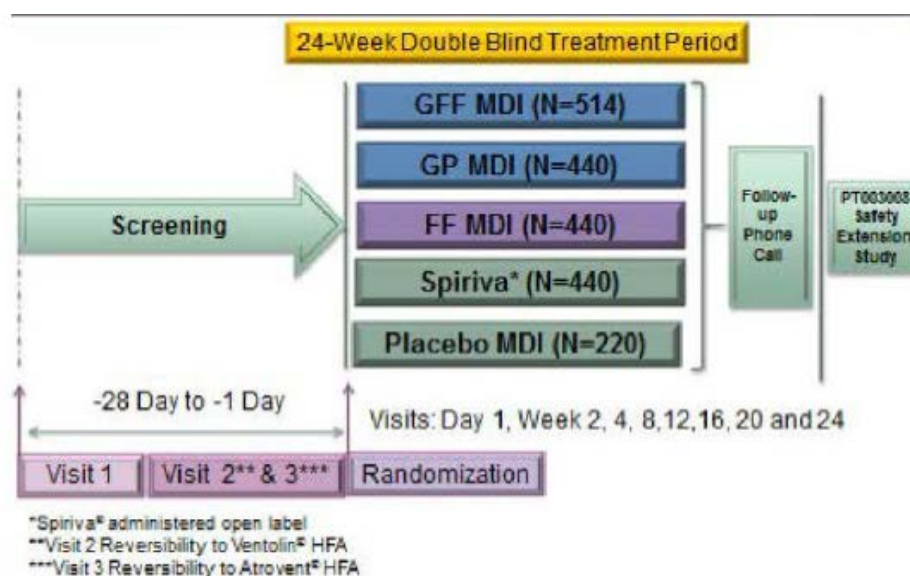
### Klinisk dokumentasjon

Bevespi Aerosphere er et inhalasjonspreparat som inneholder glykopyrroniumbromid (GP) 9 µg (ekvivalent 7,2 µg glykopyrronium) kombinert med formoterolfumaratdihydrat (FF) 5 µg. GP og FF virker begge bronkodilaterende; GP er en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) og FF er en langtidsvirkende β2-agonist (LABA). Bevespi er formulert som en aerosol/suspensjon, og det benyttes en metered dose inhaler (MDI) for administrering.

Preparatet fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) 18.12.2018, som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Anbefalt dose er 2 inhalasjoner 2 ganger per døgn.

Hovedstudiene som lå til grunn ved innvilgelse av MT1 var PINNACLE-1, -2, -3 og -4, og disse inngår også i innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca.

PINNACLE -1, -2 og -4 er blindete, fase III, RCT studier med 24 ukers varighet, mens PINNACLE-3 er en blindet oppfølgingsstudie for pasienter fra PINNACLE-1 og -2. PINNACLE-3 fulgte pasientene i 28 uker, for disse pasientene finnes det altså data fra 52 ukers behandling.



Abbreviations: FF=formoterol fumarate, GFF=glycopyrronium and formoterol fumarate, GP =glycopyrronium, HFA=hydrofluoroalkane, MDI= metered dose inhaler.

Figur 1 Studiedesign PINNACLE-1. Kilde EPAR<sup>1</sup>

Kombinasjonsbehandling GP + FF (= Bevespi, forkortet GFF) ble sammenlignet med monoterapi med GP (LAMA monoterapi), FF (LABA monoterapi) og placebo i PINNACLE studiene. Tiotropiumbromid (Spiriva 18 µg, LAMA monoterapi) var i tillegg en åpen behandlingsarm i PINNACLE-1 og -3 studiene. Mens monoterapi med GP (Seebri 44 µg) og FF (Oxis 9 µg) gis som inhalasjonspulver i Norge, ble det benyttet en MDI med inhalasjonsaerosol i styrkene 18 og 9,6 µg i PINNACLE studiene.

AstraZenecas studieprogram inkluderte også ytterligere studier.

PINNACLE-1 og -2 studiene inkluderte pasienter med moderat-veldig alvorlig KOLS med en FEV<sub>1</sub><sup>2</sup>/FVC<sup>3</sup> ratio <0,70 og FEV<sub>1</sub> <80% av forventet normalverdi. Flertallet av pasientene hadde moderat (53%) eller alvorlig (41%-43%) sykdom. 82%-86% av pasientene hadde tidligere brukt minst en KOLS medisin. PINNACLE-1 og -2 hadde ingen studiesentre i Europa.

PINNACLE-4 studien inkluderte pasienter med lignende baselinekarakteristika som i PINNACLE-1 og -2, og hadde også studiesentre i Europa.

Primærendepunktet i PINNACLE studiene var bedring i lungefunksjon ved trough (bunn) FEV<sub>1</sub>. Bedring av dyspné målt ved instrumentet TDI<sup>4</sup> var ko-primært endepunkt i PINNACLE-1 og 2, og sekundærendepunkt i PINNACLE-3 og -4. Sekundærendepunkter i samtlige studier var bedring i bla

<sup>1</sup> EMA, 2018. EPAR for Bevespi Aerosphere

<sup>2</sup> Forced expiratory volume in 1 second

<sup>3</sup> Forced vital capacity

<sup>4</sup> Transition dyspnea index (TDI)

peak (topp) FEV1, SGRQ-score<sup>5</sup> (nytte) og bruk av rescue medisin (Ventoline (salbutamol), kortvirkende beta2-agonist).

### Resultater

En bedring av trough FEV1 regnes som klinisk relevant dersom resultatet er >100ml, og PINNACLE 1, 2 og 4 viste at GFF ga en klinisk og statistisk signifikant bedring av trough FEV1 (158, 129 og 155 ml) over 24 uker sammenlignet med placebo. Studiene viste også en statistisk signifikant bedring av trough FEV1 sammenlignet med GP og FF, samt for peak FEV1 over 24 uker sammenlignet med GP, FF og placebo. Effekten ble opprettholdt i oppfølgingsstudien PINNACLE-3. Tabellen under viser resultater fra PINNACLE-1. Resultatene er sammenlignbare i de andre PINNACLE studiene.

Tabell 1 Resultater for trough FEV1 fra PINNACLE-1. Kilde EPAR

Comparator	Placebo MDI			Components	
	GP MDI 14.4 µg vs. Placebo MDI	FF MDI 9.6 µg vs. Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. Placebo MDI	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. FF MDI 9.6 µg	GFF MDI 14.4/9.6 µg vs. GP MDI 14.4 µg
<b>Co-Primary Endpoints</b>					
<b>Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV<sub>1</sub> (mL) over 24 Weeks</b>					
LSM Diff.	98	93	158	64	60
95% CI	(71, 124)	(67, 120)	(132, 183)	(44, 84)	(39, 80)
p-value	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*	<.0001*
<b>TDI Focal Score over 24 Weeks</b>					
LSM Diff.	0.20	0.30	0.47	0.16	0.27
95% CI	(-0.06, 0.46)	(0.04, 0.56)	(0.21, 0.72)	(-0.03, 0.36)	(0.07, 0.47)
p-value	0.1321	0.0219*	0.0003*	0.1060	0.0086 <sup>§</sup>
<b>Secondary Endpoints</b>					
<b>Peak Change from Baseline in FEV<sub>1</sub> (mL) within 2 hours Post-dose over 24 Weeks</b>					
LSM Diff.	165	206	288	81	123
95% CI	(136, 194)	(177, 236)	(259, 317)	(59, 104)	(100, 146)
p-value	<.0001 <sup>§</sup>	<.0001*	<.0001 <sup>§</sup>	<.0001 <sup>§</sup>	<.0001 <sup>§</sup>
<b>Change from Baseline in SGRQ Total Score over 24 Weeks</b>					
LSM Diff.	-0.49	-1.63	-2.39	-0.75	-1.90
95% CI	(-2.21, 1.24)	(-3.35, 0.09)	(-4.07, -0.71)	(-2.08, 0.57)	(-3.24, -0.57)
p-value	0.5811	0.0625	0.0053 <sup>§</sup>	0.2640	0.0052 <sup>§</sup>
<b>Change from Baseline in Average Daily Rescue Ventolin HFA Use (puffs/day) over 24 Weeks</b>					
LSM Diff.	-0.83	-1.08	-1.08	-0.01	-0.26
95% CI	(-1.18, -0.48)	(-1.43, -0.73)	(-1.43, -0.74)	(-0.27, 0.26)	(-0.53, 0.01)
p-value	<.0001 <sup>§</sup>	<.0001*	<.0001 <sup>§</sup>	0.9683	0.0619
<b>Time To Onset of Action on Day 1<sup>§</sup></b>					
p-value at 5 min	<.0001 <sup>§</sup>	<.0001*	<.0001 <sup>§</sup>	NA	NA
p-value at 15 min	<.0001 <sup>§</sup>	<.0001*	<.0001 <sup>§</sup>	NA	NA

I PINNACLE-1 var tiotropium (Spiriva) inkludert som en åpen kontroll, og studiehypotesen var non-inferiority overfor GP. I studien viste tiotropium monoterapi numerisk bedre trough FEV1 enn GP monoterapi, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant slik at studiehypotesen ble oppfylt<sup>1</sup>.

<sup>5</sup> St. George's Respiratory Questionnaire. Instrument for å måle helse relatert livskvalitet

For ko-primær/sekundærendepunktet SGQR-score var det mindre forskjeller mellom behandlingsarmene, og disse forskjellene ble ikke regnet som klinisk relevante av EMA<sup>1,6</sup>. Disse resultatene kan kanskje forklares av at pasientene behandlet med monoterapi brukte mer rescue-medisin enn pasientene som ble behandlet med GFF.

Sikkerhetsprogrammet avdekket ingen spesielle nye sikkerhetssignaler for kombinasjonsbehandling med GFF sammenlignet med monoterapi med GP og FF ved bruk av MDI inhalator. De viktigste bivirkningene var kjente LABA og LAMA effekter<sup>1</sup>.

*Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet av Bevespi som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med KOLS er godt dokumentert.*

### Helseøkonomisk analyse

Relevant komparator for denne analysen er andre LABA/LAMA kombinasjoner, men det mangler head-to-head studier som belyser relativ effekt direkte mot slike kombinasjoner. AstraZeneca har levert en kostnad-minimerings analyse med en bayesiansk nettverksmetaanalyse (NMA) hvor de andre faste LABA/LAMA kombinasjonene med MT i Norge inngår. Det ble gjort separate NMA'er for flere utfallsmål. Analysene ble gjort basert på et litteratursøk som inkluderte publikasjoner frem til 23. januar 2018.

Tabell 2 Endepunkter og komparatorer som inngikk i NMA

Eligibility criteria	
Population (P)	Include: Adult patients with moderate-to-very severe COPD Exclude: Animal/Invitro studies
Interventions (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formoterol + glycopyrronium (BEVESPI AEROSPHERE™)</li> <li>• Indacaterol + glycopyrronium (ULTIBRO BREEZHALER®, UTIBRON® NEOHALER®)</li> <li>• Umeclidinium + vilanterol (ANORO ELLIPTA)</li> <li>• Aclidinium + formoterol (DUAKLIR GENUAIR)</li> <li>• Olodaterol + tiotropium (STIOLTO™ RESPIMAT® / SPIOLTO™ RESPIMAT®)</li> <li>• Formoterol + tiotropium</li> <li>• Salmeterol + tiotropium</li> <li>• Indacaterol + tiotropium</li> </ul>
	<b>For NMA, studies assessing at least one of the approved dual bronchodilator (LABA+LAMA) combination were included. Details are provided in Section 3.2</b>
Comparators (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any included intervention(s) in combination or as monotherapy</li> <li>• Placebo/BSC</li> </ul>
Outcomes (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy outcomes: Trough FEV1, peak FEV1, AUC FEV1, rescue medication, SGRQ, TDI, and exacerbations</li> <li>• Safety outcomes: Any AEs, Any SAEs, Specific AEs</li> <li>• Tolerability outcomes: All withdrawals, withdrawals due to AE, withdrawals due to lack of efficacy</li> </ul>
Study designs (S)	Include: RCTs (irrespective of blinding status and number of arms randomised) Exclude: All other types of studies (non-randomised studies, long-term extensions, editorials, case reports, reviews etc.)
Study duration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• For inclusion in the SLR: ≥3 weeks</li> <li>• For inclusion in the NMA: ≥10 weeks</li> </ul>
Limits	English language only
Time span	Database inception to 23 <sup>rd</sup> January 2018

AUC: Area under the curve; BSC: Best supportive care; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; LABA: Long-Acting Beta-2 Agonist; LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist; FEV1: Forced Expiratory Volume In one second; RCT: Randomized controlled trial; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; TDI: Transitional Dyspnoea Index; NMA: Network meta-analysis; AEs: Adverse events; SAEs: Serious Adverse events

Legemiddelverket vurderer at kvaliteten på NMA var tilfredsstillende.

<sup>6</sup> European Medicinal Agency

Tabell 3 Oppsummering av FEV1 resultater ved 24 uker fra NMA

<i>Bevespi Aerosphere versus</i>	<i>Trough FEV<sub>1</sub></i>	<i>Peak FEV<sub>1</sub></i>	<i>AUC FEV<sub>1</sub> 0-12 hour</i>	<i>AUC FEV<sub>1</sub> 0-4 hour</i>
Spiolto	↔	-	↔	-
Duaklir	↔	↔	↔	-
Ultibro	↔	↔	↔	↔
Anoro	↔	*	-	↔

↔ indicates equivalent efficacy for Bevespi Aerosphere; - indicates non-analyzable; \* indicates that Bevespi Aerosphere is significantly better than the comparator

Alle de markedsførte LABA/LAMA kombinasjonene var statistisk signifikant bedre enn placebo for peak FEV<sub>1</sub>, trough FEV<sub>1</sub> og AUC FEV<sub>1</sub> ved 24 uker sammenlignet med baseline. NMA viser at Bevespi ikke er signifikant forskjellig fra de andre LABA/LAMA kombinasjonene for forbedring av lungefunksjon.

For de andre endepunktene helsenytte (SGRQ), dyspne (TDI), rescue medisin og sikkerhet, kan det heller ikke sies at Bevespi er signifikant forskjellig fra de andre faste kombinasjonene av LABA/LAMA (resultater ikke vist her). Ved enkelte endepunkt og for enkelte kombinasjoner var det ikke mulig å gjøre en sammenligning.

I NMAen presenteres også resultater for eksaserbasjoner. Legemiddelverket mener eksaserbasjonsrate kan være et relevant endepunkt for LABA/LAMA kombinasjoner, men har valgt å ikke vektlegge disse ved vurdering av NMA i denne saken.

Eksaserbasjonsgrad var ikke et endepunkt i PINNACLE-studiene, og EMA mener det var utilstrekkelig med data fra oppfølgingsstudien til å kunne konkludere angående effekt på eksaserbasjoner, jfr. EPAR<sup>1</sup>. Dette reflekteres også i markedsført indikasjon «som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)».

I tillegg til Bevespi, har ingen av de andre markedsførte LABA/LAMA kombinasjonene indikasjon for å forebygge eksaserbasjoner, kombinasjonene har MT for bronkodilaterende behandling, for å lindre eller kontrollere symptomer ved KOLS.

*Oppsummert er Legemiddelverkets totalvurdering av NMA at Bevespi ikke har signifikant forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med andre faste LABA/LAMA kombinasjoner. Legemiddelverket vurderer derfor at det er rimelig at Bevespi gis forhåndsgodkjent refusjon med en prisfastsettelse tilsvarende andre kombinasjoner på det norske markedet.*

### Inhalator

De aktive substansene i Bevespi, GB og FF, er formulert som en «pressurised inhalation suspension», og administreres vha en «pressurised metered dose inhaler» (pMDI), dvs en spray. Av de andre faste LABA/LAMA kombinasjonene som er på det norske markedet administreres tre preparater (Anoro, Ultibro og Duaklir) via tørrpulver inhalatorer (DPI), mens et preparat (Spiolto) administreres via spray. AstraZeneca argumenterer for at Spiolto bør være komparator i analysen ettersom dette er den eneste tilsvarende preparatet med sprayinhalator, og begrunner dette med

at pMDI kan være nyttig hos pasienter som ikke kan generere en minimum flow rate på rundt 30 L/min. Det er imidlertid ikke lagt frem dokumentasjon fra NMA som viser signifikante forskjeller for effekt og sikkerhet mellom de preparatene som inngikk i analysen, og det er da heller ikke vist signifikante forskjeller for effekt mellom de to typene inhalator. Legemiddelverket utelukker imidlertid ikke at Bevespi i størst grad kan erstatte bruk av Spiolto i klinisk praksis, og aksepterer derfor denne som komparator.

#### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket vurderer at å innvilge refusjon for Bevespi ikke vil påvirke det totale antallet brukere av kombinasjonen LAMA/LABA. Bevespi gis en tilsvarende refusjonspris som andre tilsvarende alternative preparater, dermed vil innvilget forhåndsgodkjent refusjon for Bevespi ikke ha en betydningsfull påvirkning av de totale budsjettkonsekvensene.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

#### **Klage**

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

#### **Saksbehandlingstid**

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

Innsendt dokumentasjon: 23-01-2019

Mottatt og validert dokumentasjon: 12-02-2019

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 03-04-2019

Total saksbehandlingstid: 71 dager

#### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

[www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

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

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

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

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke



opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn  
Enhetsleder

Christina Sivertsen  
lagleder

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Mottaker:  
AstraZeneca Nordic-Baltic MC, Postboks 6050 Etterstad, 0601 OSLO