

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_070: Mannitol (Bronchitol) til
behandling av cystisk fibrose hos
voksne over 18 år som en
tilleggsbehandling til beste
standardbehandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-03-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av inhalasjonslegemiddelet Bronchitol (mannitol til inhalasjon). Legemiddelverket har vurdert Bronchitol i henhold til bestilling [ID2020_070](#) og godkjent preparatomtale. Det er for Bronchitol bestilt en forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader, sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis, til behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Chiesi Pharma, samt en supplerende Cochrane Review av mannitol til inhalasjon.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Bronchitol som tilleggsbehandling ved CF. Den generelle kliniske effekten av Bronchitol ved behandling av CF er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 100 pasienter er aktuelle for behandling med Bronchitol hvert år i Norge.

Om sykdom/tilstand

CF er en autosomal, recessiv, arvelig sykdom. Pasientene opplever kroniske forverrelser av kliniske sykdomstegn og kortere levetid sammenlignet med den friske befolkningen. Ved CF har pasientene en patologisk sviktende evne til å regulere kloridtransport i organene, og et fremtredende utslag av denne svikten er en akkumulerende mengde tykt og seigt slim (mucus) i blant annet bronkiene i lungene. Det kan være vanskelig og tidkrevende å fjerne mucuset, og det kan føre til kronisk respiratorisk sykdom med nedsatt lungefunksjon og kroniske infeksjoner.

Støttebehandling ved cystisk fibrose i norsk klinisk praksis

Slimløsende legemidler er en viktig del av beste standardbehandling (BSC), og virker ved å gjøre sekretet i bronkialtreet lettere å mobilisere og fjerne ved lungedrenasje. Dornase alfa (Pulmozyme) og hypertont saltvann er i bruk i norsk klinisk praksis.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har tidligere beregnet at CF for denne populasjonen behandlet med standard støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28-30 QALY.

Effektdokumentasjon

Bronchitol er et inhalasjonspreparat med virkestoffet mannitol, en sukkeralkohol som virker hyperosmotisk og kan bidra til økt fjerning av oppsamlet sekret gjennom mucociliær aktivitet. Den europeiske legemiddelmyndigheten EMA har vurdert tre fase III studier og vurdert at det er en positiv nytte/risiko-balanse ved behandling av voksne pasienter med CF. En nylig oppdatert Cochrane Review konkluderer med at det er evidens av moderat kvalitet for at behandling med inhalert mannitol

(400 mg vs. sub-terapeutisk dose/placebo) av CF-pasienter (over en periode på seks måneder), er assosiert med forbedret lungefunksjon på noen områder.

Sikkerhet

Den vanligst observerte bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hoste. Det ble observert hos 8,3 % av pasientene sammenlignet med 4,0 % av pasientene i kontrollgruppen.

Den viktigste bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hemoptyse (blodig oppspytt).

Sikkerhet og effekt av Bronchitol hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Kostnader

Et års behandling (365 dager) koster 120 577,70 NOK (maks AUP inkl. mva.) per pasient.

Budsjettkonsekvenser

I år fem antas budsjettkonsekvensene å være i overkant av 6 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.).

Budsjettberegningene er forenklete. Sykehusinnkjøp vil skrive et eget prisnotat for Bronchitol.

Legemiddelverkets vurdering

Behandling med hypertont saltvann er veletablert i norsk klinisk praksis, og mannitol vil først og fremst være et alternativ hos de pasientene som ikke kan bruke hypertont saltvann. Effekten av mannitol på lungefunksjon er bedre dokumentert enn hva som er tilfellet for hypertont saltvann. Dornase alfa, som virker ved å hydrolysere DNA, har en annen virkningsmekanisme enn mannitol og hypertont saltvann, som er osmotiske midler. I norsk klinisk praksis vil dornase alfa fremdeles være et supplement til osmotisk behandling, også dersom Bronchitol innføres. De fleste pasientene har ifølge kliniker grei toleranse for hypertont saltvann og dornase alfa, men mannitol vil kunne være et relevant alternativ.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 CYSTISK FIBROSE (CF)	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 STANDARD STØTTEBEHANDLING AV CYSTISK FIBROSE	10
1.4.1 <i>Behandling med mannitol til inhalasjon</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis for standard støttebehandling</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av mannitol til inhalasjon i behandlingstilbudet</i>	11
1.4.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	11
1.4.5 <i>Komparator</i>	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.1 COCHRANE REVIEW AV INHALERT MANNITOL	15
3 ØKONOMISK ANALYSE	19
3.1 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD	19
3.2 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	19
3.3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	19
4 OPPSUMMERING	21
REFERANSER.....	23

LOGG

Bestilling:	ID2020_070 Forenklet metodevurdering av mannitol til inhalasjon (Bronchitol)
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 Mannitol (Bronchitol) til behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Chiesi Pharma
Preparat:	Bronchitol
Virkestoff:	Mannitol
Indikasjon:	Bronchitol er indisert for behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.
ATC-nr:	R05B16
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	13-04-2012 (fornytt 11-01-2017)
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-09-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-12-2020
Klinikere kontaktet for første gang	11-02-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08-02-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	08-01-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N/A
Rapport ferdigstilt:	23-03-2021
Saksbehandlingstid:	82 dager hvorav 42 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 40 dager.
Saksutredere:	Reidun Os Husteli
Kliniske eksperter:	Pål Leyell Finstad Atle Rosendahl Riise
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Beste standardbehandling
CF	Cystisk Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DNase	Dornase alfa
EMA	Europeisk legemiddelmyndighet
MVA	Merverdiavgift
PA	Pseudomonas aeruginosa
PEx	Pulmonary Exacerbations
ppFEV1	Percent predicted forced expiratory volume in 1 second
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av inhalasjonslegemiddelet Bronchitol (mannitol). Legemiddelverket har vurdert Bronchitol i henhold til bestilling ID2020_070 og godkjent preparatomtale.

Det er for Bronchitol bestilt en forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader, sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis, til behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling. Bronchitol har ikke flere markedsførte indikasjoner enn den som nå skal metodevurderes. Bronchitol har ikke tidligere vært metodevurdert i Norge.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Chiesi, samt en supplerende Cochrane Review av mannitol til inhalasjon.

Bronchitol fikk norsk og europeisk betinget markedsføringstillatelse (MT) i april 2012 (1). De opprinnelige betingelsene ble fulgt opp, og legemiddelet fikk fornyet MT i januar 2017 (2). Legemiddelet har likevel ikke vært markedsført i Norge tidligere.

1.2 CYSTISK FIBROSE (CF)

CF er en autosomal, recessiv, arvelig sykdom. Pasientene opplever kroniske forverrelser av kliniske sykdomstegn og kortere levetid sammenlignet med den friske befolkningen. Det finnes ingen kur for CF. CF forårsakes av mutasjoner i CFTR-genet, som resulterer i manglende eller svekket funksjon av CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) proteiner på celleoverflaten. CFTR-proteiner er epitale kloridkanaler involvert i reguleringen av salt og vann. Den sviktende evnen til å regulere kloridtransport i organene er patologisk, og et fremtredende utslag av denne svikten er en akkumulerende mengde tykt og seigt slim (mucus) i blant annet bronkiene i lungene. CF rammer imidlertid ikke bare lungene, og sykdommen er assosiert med multiorgansvikt. Det kan være vanskelig og tidkrevende å fjerne mucuset, og det kan føre til kronisk respiratorisk sykdom; 6,7 % av norske CF-pasienter har utviklet en kronisk infeksjon med *Pseudomonas aeruginosa* (PA) før de fyller 18 år (3). For 80 % av CF-pasientene er PA-infeksjoner den direkte årsaken til død. Med gradvis progresjon av CF vil ppFEV₁ (percent predicted forced expiratory volume in 1 second) avta over tid. Progresjon av sykdommen karakteriseres av perioder med stabilitet og intermitterende episoder med kliniske forverrelser, på engelsk kalt Pulmonary Exacerbations (PEX). Kliniske symptomer på PEX er fatigue, akutt respiratorisk insuffisiens, nedsatt appetitt og vekttap (4, 5).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket har tidligere beregnet at CF for denne populasjonen behandlet med standard støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28-30 QALY (6).

1.4 STANDARD STØTTEBEHANDLING AV CYSTISK FIBROSE

1.4.1 Behandling med mannitol til inhalasjon

- Indikasjon

Behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.

- Virkningsmekanisme

Bronchitol er et inhalasjonspreparat som inneholder virkestoffet mannitol. Mannitol er en sukkeralkohol som virker hyperosmotisk. Den eksakte virkningsmekanismen er ukjent, men inhalert mannitol kan endre de viskoelastiske egenskapene til mucus, øke hydreringen av væskelaget rundt ciliene og bidra til økt fjerning av oppsamlet sekret gjennom mucociliær aktivitet. Produktiv hoste kan bidra til fjerning av sputum.

- Dosering

Den anbefalte dosen mannitol er 400 mg (10 tørrpulver inhalasjonskapsler á 40 mg), inhalert to ganger per dag.

For pasienter som får flere typer respirasjonsbehandling, anbefales følgende rekkefølge:

1. Bronkodilator
2. Mannitol (Bronchitol)
3. Fysioterapi / trening
4. Dornase alfa (hvis aktuelt)
5. Inhalerte antibiotika (hvis aktuelt)

Før behandlingen med Bronchitol starter, skal alle pasienter evalueres for bronkial overfølsomhet overfor inhalert mannitol under administrasjonen av deres første dose. Dette er nærmere beskrevet i preparatomtalen for Bronchitol.

- Bivirkninger

Den vanligst observerte bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hoste. Det ble observert hos 8,3 % av pasientene sammenlignet med 4,0 % av pasientene i kontrollgruppen.

Den viktigste bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hemoptyse (blodig oppspytt).

Sikkerhet og effekt av Bronchitol hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Egenskaper, bivirkninger og behandling med Bronchitol er nærmere beskrevet i preparatomtalen (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis for standard støttebehandling

Årsakskorrigerende behandling er per i dag ikke innført i Norge, og beste støttebehandling (BSC) er grunnlaget for CF-behandling. Norge følger europeiske behandlingsretningslinjer for BSC og har også

utviklet egne nasjonale retningslinjer (7-9). Det primære målet med BSC er å bremse tap av lungefunksjon, opprettholde god ernæringsstatus og behandle komorbiditeter.

Slimløsende midler/slimmobiliserende behandlinger er en viktig del av BSC. Behandlingsmålet er å gjøre sekretet i bronkialtreet lettere å mobilisere og fjerne ved lungedrenasje (10):

- Dornase alfa (DNase) er en langtidsbehandling for å forebygge luftveiskomplikasjoner som skyldes akkumulering av DNA i luftveiene ved cystisk fibrose hos voksne og barn > 5 år. Retensjon av viskøst purulent slim i luftveiene gir både nedsatt lungefunksjon og forverring av infeksjoner. Purulent slim inneholder svært høye konsentrasjoner av ekstracellulært DNA, som akkumuleres i forbindelse med infeksjoner. DNase hydrolyserer DNA i slimet og slimets viskositet reduseres kraftig.
 - Dornase alfa 1 mg/ml (Pulmozyme) 2,5 ml, gis en gang daglig på forstøver (11).
- Hypertont saltvann virker osmotisk.
 - Hypertont saltvann: NaCl 1 mmol/ml (5,85 %); 4 ml inhaleres 1–2 ganger daglig. Hypertont saltvann kan gi luftveisobstruksjon, og bør utprøves på sykehus etter egne retningslinjer. Forbehandling med beta-2-agonist anbefales (10).

1.4.3 Plassering av mannitol til inhalasjon i behandlingstilbudet

Legemiddelverket antar at mannitol til inhalasjon kommer i tillegg til annen BSC som slimløsende legemidler. Preparatomtalen til Bronchitol beskriver at pasienter også kan bruke DNase der det er aktuelt.

Kliniker Legemiddelverket har konferert mener at behandling med hypertont saltvann er veletablert praksis, og at mannitol først og fremst vil være et alternativ hos de pasientene som ikke kan bruke hypertont saltvann, f.eks. pga. toleranse- eller tidsproblemer. CF-pasientene som er til behandling i dag er opplært i fysioterapibehandling med inhalasjon av væske av et visst volum (for eksempel hypertont saltvann eller DNase). Å inhalere 10 kapsler morgen og kveld av mannitol som tørrpulver ville nok oftest bli en form for tilleggsbehandling.

Effekten av mannitol på lungefunksjon er samtidig bedre dokumentert enn hva som er tilfellet for hypertont saltvann. DNase har en annen virkningsmekanisme enn mannitol og hypertont saltvann (hydrolyserer DNA vs. osmotisk virkning), slik at DNase fremdeles vil være et supplement til osmotisk behandling. Det er videre også kommunisert at behovet for alternative slimmobiliserende behandlinger i utgangspunktet ikke er så stort, ettersom de fleste pasientene har grei toleranse for hypertont saltvann og DNase.

1.4.4 Pasientgrunnlag

Om lag 350-375 pasienter lever med CF i Norge i dag, og majoriteten av pasientene er over 18 år (3, 7, 12). Legemiddelverket antar på bakgrunn av tilbakemeldinger fra klinikere at om lag 50 norske pasienter årlig kan være aktuell for behandling med mannitol til inhalasjon. Dette anslaget inkluderer at det kan være aktuelt å behandle et fåtall pasienter under 18 år. Ettersom behandlingen vil være livslang og CF-prevalensen er stabil, antas det at pasientgrunnlaget for mannitol også er stabilt. Dersom årsakskorrigerende behandling innføres, kan dette ifølge klinikere påvirke behovet for BSC.

1.4.5 Komparator

Basert på avsnittene over, og Bronchitol sin MT, mener Legemiddelverket at inhalert mannitol vil være en tilleggsbehandling til beste standardbehandling. Legemiddelverket mener at inhalert mannitol først og fremst vil komme i tillegg til annen slimløsende behandling.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Chiesi Pharma har sendt inn data fra to fase III studier som ble vurdert av EMA da mannitol til inhalasjon (Bronchitol) fikk markedsføringstillatelse (MT) i 2012, CF-301 og CF-302. Firma har også sendt inn data fra CF-303, som EMA vurderte da EPAR ble oppdatert sist i 2020.

Studiene CF-301 og CF-302 inkluderte barn eldre enn seks år, men EMA har kun gitt MT for behandling av voksne over 18 år.

Tabell 1: Beskrivelse av CF-301

CF-301	Phase 3 clinical trial
Sample size (n)	324 (209 adults ≥ 18 years)
Study design	Phase 3, 26-week double blind, randomised, parallel arm, controlled, intervention study
Patient population	Patients aged 6 years and above
Intervention(s)	Mannitol 400 mg twice daily
Comparator(s)	BSC (inhaled mannitol 50 mg twice daily)
Follow-up period	52 weeks
Is the study used in the health economic model?	N/A
Reasons for use / non-use of the study in model	N/A
Primary endpoints reported include results	The absolute change in FEV ₁ (mL) was statistically significantly greater in mannitol subjects compared with subjects in the control group over the study (6-26 weeks), p<0.001. The estimated treatment effect was 94.45 mL (95% CI, 46.21 to 142.70) p<0.001. Change from baseline in the mannitol arm was 121.35 mL (95% CI, 89.18 to 153.51) p<0.001 and change from baseline for control was 26.9 mL (95%CI, -10.15 to 63.94), p=0.154. The treatment effect was significant compared to control at each time point (week 6, 14 and 26).
Other outcomes reported include results	The absolute improvement in FVC (mL) from baseline for the mannitol group was 135.55 mL versus 9.57 mL for the control group. The overall treatment effect averaged across the 26-week treatment period was 125.98 mL, p < 0.001) The effect of treatment on FEF25-75 favoured subjects randomised to mannitol. In the ITT population, the adjusted mean for the change in the mannitol group was 118.95 mL/s versus 58.45 mL/s for the control group.
	The overall treatment effect averaged across the 26-week treatment period was 60.50 mL/s, p=0.164).

Tabell 2: Beskrivelse av CF-302

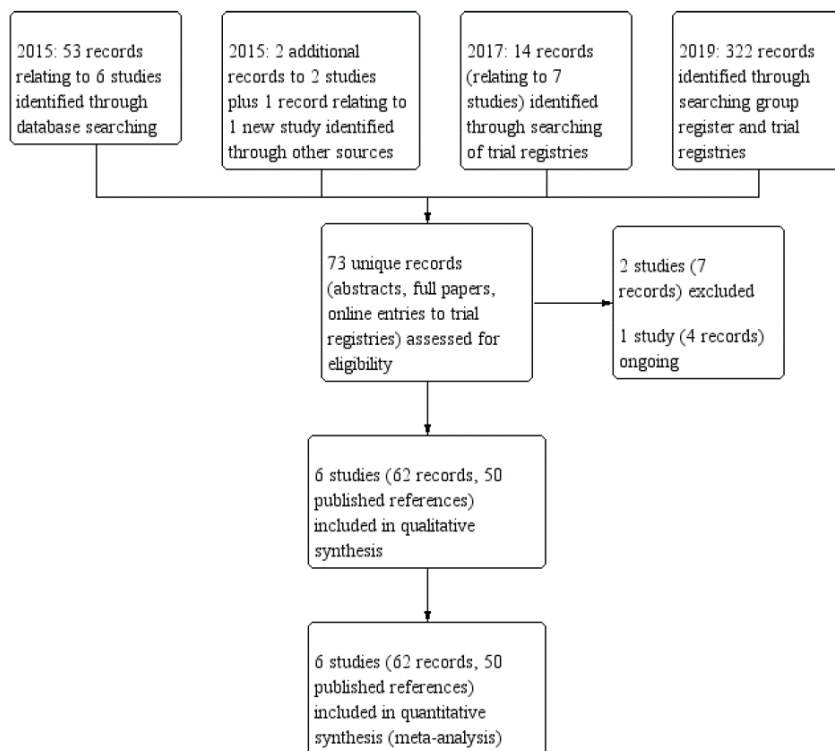
Study 2	Phase 3 clinical trial
Sample size (n)	300 (157 adults \geq 18 years)
Study design	Phase 3, 26-week double blind, randomised, parallel arm, controlled, intervention study
Patient population	Patients aged 6 years and above
Intervention(s)	Mannitol 400 mg twice daily
Comparator(s)	BSC (inhaled mannitol 50 mg twice daily)
Follow-up period	52 weeks
Is the study used in the health economic model?	N/A
Reasons for use / non-use of the study in model	N/A
Primary endpoints reported include results	The absolute improvement over the treatment period (6-26 weeks) was 54.1 mL (95% CI: -1.97, 110.26 mL, p-value=0.059). Change from baseline in the mannitol arm was 106.53 mL (95% CI, 62.43 to 150.62) p<0.001 and change from baseline for control was 52.38 mL (95%CI, 2.09 to 102.68), p=0.041.
Other outcomes reported include results	Change in absolute % predicted FEV ₁ was statistically significant at week 26 compared to control, 2.4% (95% CI 0.33, 4.51, p=0.024) The effect of treatment on FVC was similar to that on FEV ₁ . The adjusted mean for the change in the Bronchitol® group was 136.33 mL (95% CI: 88.54 to 184.11) while it was 64.98 mL (95% CI: 10.58 to 119.37) for the control group. The overall treatment effect averaged across the treatment period was 71.35 mL (95% CI: 10.57 to 132.13, p=0.02)

Tabell 3: Beskrivelse av CF-303

Study 3	Phase 3 clinical trial
Sample size (n)	Safety population 423
Study design	Phase 3, 26-week double blind, randomised, parallel arm, controlled, intervention study
Patient population	Patients aged 18 years and above
Intervention(s)	Mannitol 400 mg twice daily
Comparator(s)	BSC (inhaled mannitol 50 mg twice daily)
Follow-up period	52 weeks
Is the study used in the health economic model?	N/A
Reasons for use / non-use of the study in model	N/A
Primary endpoints reported include results	The mean change in FEV ₁ (mL) from baseline (Visit 1) over the 26-week treatment period (to Visit 4) (treatment difference) 54mL (95% ci 8 to 100) p=0.020 Relative % change in FEV ₁ (mL) from baseline (Visit 1) over the 26-week treatment period (to Visit 4) (treatment difference) 2.24% (95% ci 0.28 to 4.21) p=0.025
Other outcomes reported include results	Additional efficacy measures; No secondary endpoints achieved statistical significance Safety; Acceptable safety profile

2.1 COCHRANE REVIEW AV INHALERT MANNITOL

Legemiddelverket har i tillegg sett på en Cochrane review av inhalert mannitol som ble publisert i 2020 (13). Dette er en uavhengig, systematisk gjennomgang av publiserte data fra kontrollerte studier av inhalert mannitol sammenlignet med ulike komparatorer eller ingen behandling. Det ble i tillegg også hentet inn upubliserte data fra de samme studiene til Cochrane sin kvantitative syntese (metaanalyse). Seks studier som til sammen inkluderte 784 pasienter ble inkludert i analysen. Kvaliteten av dataene ble vurdert ved GRADE.



Figur 1: Flyttdiagram for inklusjon av studier (13)

Tabell 4: Baseline karakteristika fra metaanalysen (13).

De- sign / Char- acter- istic	Aitken 2012 (n = 305)	Bilton 2011 (n = 295)	de Boeck 2017 (n = 95)	Jaques 2008 (n = 39)	Middleton 2015 (n = 22)	Minasian 2010 (n = 28)
De- sign	Parallel study	Parallel study	Cross-over study	Cross-over study	Parallel study	Cross-over study
Inter- ven- tions	400 mg mannitol (n = 184) vs 50 mg mannitol (n = 121)	400 mg mannitol (n = 177) vs 50 mg mannitol (n = 118)	400mg mannitol vs control Baseline char- acteristics report- ed for 92 partici- pants Results report- ed for 87 partici- pants	Mannitol vs non-res- pirable man- nitol Results re- ported for 39 participants	400 mg mannitol (n = 11) vs control (n = 11)	Mannitol or manni- tol plus dornase al- fa vs dornase alfa alone Results reported for 20 participants who completed the study
Age	Mean: 20 years Range: 6 - 53 years Aged < 18 years: n = 154	Mean (SD): 23 (11.3) years Aged < 18 years: n = 105	Mean age (SD): 12.0 (3.0) years Range 6 to 17 years	Mean: 19.1 years Range: 8 - 48 years	Mean age (SD): Mannitol group = 13.2 (3.7) years; Control group = 14.4 (3.0) years Range 8 to 18 years .	Mean (SD) age: 13.3 (2.24) years For 20 who com- pleted Mean (SD) age: 13.2 (2.4) years
Gen- der	51.5% male (n = 157) 48.5% female (n = 148)	55.3% male (n = 163) 44.7% female (n = 132)	40% male (n = 37) 60% female (n = 55)	41% male (n = 16) 59% female (n = 23)	Mannitol group = 45% male (n=5), 55% female (n=6); Control group = 36% male (n=4); 64% female (n=7)	36% male (n = 10) 64% female (n = 18) For 20 who com- pleted 30% male (n = 6) 70% female (n = 14)
FEV ₁	Mean (SD) 63.8 (15.9)% predicted	Mean (SD): 62.0 (16.3)% predicted	Mean (SD): 72.23 (11.6) % predict- ed	Mannitol group	Mannitol group Mean (SD): 73.1 (15.6)% predicted	For 20 who com- pleted Mean (SD): 1670 (500) mL

				Mean (SD) 64.9 (13.0)% predicted	Control group Mean (SD): 58.0 (13.6)% predicted	Mean (SD): 64 (10)% predicted
				Control group Mean (SD) 64.4 (11.8)% predicted		
Dornase alfa use	75.1% (n = 229) of total participants received concomitant dornase alfa	55.3% (n = 163) of total participants received concomitant dornase alfa	68.5% (n = 63) had previously used or were using dornase alfa at screening	46.2% (n = 18) received concomitant dornase alfa	Stated that dornase alfa was used regularly in 59% of the total cohort	NA (dornase alfa is an intervention in the study)
	74.5% (n = 137) of the 400 mg mannitol group	54.2% (n = 96) of the 400 mg mannitol group				
	76% (n = 92) of the 50 mg mannitol group	56.8% (n = 67) of the 50 mg mannitol group				

Resultater fra metaanalysen for inhalert mannitol 400 mg vs. inhalert mannitol 50 mg

Tabell 5: Utvalgte resultater fra metaanalysen for den poolede (samlede) sammenstillingen av CF-301 og CF-302 som sammenlignet inhalert mannitol 400 mg vs. 50 mg (13)

400 mg inhaled mannitol compared with 50 mg inhaled mannitol for CF						
Patient or population: adults, children and young people with CF						
Settings: outpatients						
Intervention: 400 mg inhaled mannitol						
Comparison: 50 mg (sub-therapeutic) inhaled mannitol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	50 mg inhaled mannitol	400 mg inhaled mannitol				
Lung function: FEV₁ % predicted (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV ₁ % predicted ranged across the 50 mg mannitol groups from 0.62 to 1.63.	The mean change from baseline in FEV ₁ % predicted in the 400 mg mannitol groups was on average 3.89 higher (95% CI 1.69 to 6.08 higher).	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively).	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively).	See comment	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups.

For de andre utfallsmålene FEV₁, FVC og FEF₂₅₋₇₅ (mht. endring fra baseline) hadde mannitol 400 mg en økning i positiv retning på henholdsvis 86,5 ml (95 % KI: 45,2 – 127,9), 102,2 ml (95 % KI: 48,4 – 155,9) og 42,67 ml/s (95 % KI: -28,07 – 113,42). Det ble ikke målt noen signifikante forskjeller i HRQoL vha.

måleinstrumentet CFQ-R. Resultatene fra endepunktene for lungefunksjon ble alle gradert til moderat kvalitet, mens HRQoL ble gradert til lav kvalitet.

Resultater fra metaanalysen for inhalert mannitol vs. ikke-inhalert mannitol

I to studier blant pasienter som henholdsvis ble behandlet hjemme og på sykehus etter Pulmonary Exacerbations (PEX) ble samtlige resultater i metaanalysen gradert til å ha lav eller veldig lav kvalitet.

Resultater fra metaanalysen for inhalert mannitol vs. DNase

Samtlige resultater i metaanalysen ble gradert til å ha veldig lav kvalitet.

Resultater fra metaanalysen for inhalert mannitol + DNase vs. DNase

Samtlige resultater i metaanalysen ble gradert til å ha veldig lav kvalitet.

Konklusjon fra Cochrane Review:

Forfatterne bak analysen (13) konkluderer med at det er evidens med moderat kvalitet for at behandling med inhalert mannitol (400 mg vs. kontroll) av CF-pasienter (over en periode på seks måneder), er assosiert med forbedret lungefunksjon på noen områder. Det er evidens av lav til veldig lav kvalitet som antyder at behandlingen ikke gir forskjell i livskvalitet.

Det er videre evidens av veldig lav kvalitet som antyder at behandling med inhalert mannitol + DNase vs. DNase ikke gir forskjell i lungefunksjon eller livskvalitet.

Forfatterne bak analysen mener at inhalert mannitol kan være en relevant behandling ved cystisk fibrose, men at det trengs mer forskning for å etablere hvilke pasienter som kan ha størst nytte av behandlingen, samt for å etablere hvilken nytte behandlingen gir på lang sikt.

3 ØKONOMISK ANALYSE

3.1 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD

En pakning Bronchitol 28 x 10 inhalasjonskapsler inkludert inhalator koster 4 624,90 NOK (maks AUP inkl. mva.), og dette tilsvarer en legemiddelkostnad på 9 910,50 NOK for 30 dagers kontinuerlig behandling i henhold til anbefalt dose i preparatomtalen (2). Et års behandling (365 dager) koster dermed 120 577,70 NOK (maks AUP inkl. mva.).

Til sammenligning er legemiddelkostnadene ved 30 dagers behandling med Pulmozyme 6 953,40 NOK (maks AUP inkl. mva.) (11). Pulmozyme dekkes på blå resept som langtidsbehandling for å forebygge luftveiskomplikasjoner som skyldes akkumulering av DNA i luftveiene ved cystisk fibrose hos voksne og barn over 5 år. Tabellen under viser antall pasienter som har fått Pulmozyme og kostnader for denne behandlingen (kilde reseptregisteret)

År	Antall brukere	Omsetning i kroner	Omsetning i doser (DDD)	DDD pr bruker	kroner pr bruker
2016	156	7 590 045	32 790	210	kr 48 654
2017	165	8 160 992	35 310	214	kr 49 461
2018	182	9 103 131	39 180	215	kr 50 017
2019	191	9 790 488	42 240	221	kr 51 259

Som omtalt i kapittel 1.2 er det en korrelasjon mellom mucus og kronisk respiratorisk sykdom. Pulmonære eksaserbasjoner og komplikasjoner som følge av infeksjoner med *P. aeruginosa* komplikasjoner er en del av sykdomsforløpet ved CF, og mange pasienter utvikler også kroniske PA-infeksjoner. PA-infeksjoner ved CF kan behandles med inhalerte antibiotika som tobramycin. Legemiddelkostnader ved en syklus bestående av 28 dagers behandling etterfulgt av 28 dagers pause ved kronisk PA-infeksjon koster 23 024,00 NOK (maks AUP inkl. mva.) (14). Tobramycin til inhalasjon dekkes på blå resept til behandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av PA hos pasienter fra 6 år med cystisk fibrose.

3.2 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

CF er en kronisk livslang sykdom, og ifølge kliniker er det også aktuelt med daglig, livslang behandling med mannitol hos de pasientene som starter på denne behandlingen. Som beskrevet i kapittel 1.4.4 antas det at om lag 50 personer årlig vil være aktuelle for behandling med mannitol. Av disse antas det at et fåtall (<5 pasienter) kan være under 18 år.

3.3 BUDSJETTKONSEKVENSER

Det vil årlig koste 6 028 888 NOK (maks AUP inkl. mva.) å behandle 50 pasienter med mannitol til inhalasjon. Årskostnaden forutsetter 100 % compliance, men vil bli lavere dersom pasientene ikke tar

mannitol hver dag slik som man har sett at er tilfelle for DNase (Pulmozyme). Et mer konservativt anslag vil være at 45 voksne pasienter årlig behandles, noe som årlig vil koste 5 425 999 NOK (maks AUP inkl. mva.). Pasientantallet antas stabilt. Beregningene er forenklete.

4 OPPSUMMERING

Cystisk Fibrose (CF) er en alvorlig, kronisk sykdom. Legemiddelverket har tidligere beregnet at CF for denne populasjonen behandlet med standard støttebehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28 - 30 QALY.

Ved CF har pasientene en patologisk sviktende evne til å regulere kloridtransport i organene, og et fremtredende utslag av denne svikten er en akkumulerende mengde tykt og seigt slim (mucus) i blant annet bronkiene i lungene. Det kan være vanskelig og tidkrevende å fjerne mucuset, og akkumulasjonen av mucus, og sykdommen CF, er forbundet med kronisk respiratorisk sykdom med nedsatt lungefunksjon og kroniske infeksjoner.

Bronchitol er et inhalasjonspreparat med virkestoffet mannitol, en sukkeralkohol som virker hyperosmotisk og som kan bidra til økt fjerning av oppsamlet sekret gjennom mucociliær aktivitet. Legemiddelet er indisert til behandling av CF hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling. Slimløsende midler som er i bruk i norsk klinisk praksis per i dag er dornase alfa (Pulmozyme) og hypertont saltvann administrert på forstøverapparat. Det antas at Bronchitol kan være aktuelt å bruke av pasienter som av ulike grunner ikke kan bruke saltvann, og at noen pasienter som behandles med mannitol også vil motta dornase alfa.

Legemiddelverket har vurdert Bronchitol i henhold til bestilling [ID2020_070](#) og godkjent preparatomtale. Det var bestilt en forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader, sett i forhold til behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis, til behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.

Oppsummering av effekt og sikkerhet:

En nylig oppdatert Cochrane Review konkluderer med at det er evidens med moderat kvalitet for at behandling med inhalert mannitol (400 mg vs. sub-terapeutisk dose/placebo) av CF-pasienter (over en periode på seks måneder), er assosiert med forbedret lungefunksjon på noen områder. Den europeiske legemiddelmyndigheten EMA har vurdert tre fase III studier, og vurdert at det er en positiv nytte/risikobalanse ved behandling av voksne pasienter med CF. Den vanligste observerte bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hoste. Den viktigste bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hemoptyse (blodig oppspytt). Sikkerhet og effekt av Bronchitol hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Oppsummering av kostnader:

Det koster 9 910,50 NOK (maks AUP inkl. mva.) for 30 dagers kontinuerlig behandling per pasient med Bronchitol. Tilsvarende koster det 6 953,40 NOK (maks AUP inkl. mva.) for 30 dagers behandling med Pulmozyme.

Det vil årlig koste i overkant av 6 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) å behandle 50 pasienter med mannitol til inhalasjon. Dersom man antar at kun voksne pasienter over 18 år behandles, vil de årlige

utgiftene være om lag 5,4 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.). Ettersom CF er en kronisk sykdom antas det kontinuerlig behandling. Årskostnaden forutsetter 100 % compliance, men vil bli lavere dersom pasientene ikke tar mannitol hver dag, slik som man har sett at er tilfelle for DNase (Pulmozyme). Pasientantallet antas stabilt. Beregningene er forenklete. Sykehusinnkjøp vil skrive et eget prisnotat for Bronchitol.

Statens legemiddelverk, 23-03-2021

Einar Andreassen
Enhetsleder

Reidun Os Husteli
Saksutreder

REFERANSER

1. EMA. CHMP assessment report for Bronchitol. Procedure No EMEA/H/C/0012522012.
2. EMA. Preparatomtale for Bronchitol. 2017.
3. Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for cystisk fibrose. Årsrapport 2017.
4. EMA. GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS. 2009.
5. EMA. Public Assessment Report for Symkevi. 2018.
6. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering av Symkevi. 2020.
7. Norsk barnelegeforening. Pediatriveiledere. 714 Cystisk fibrose, 2018.
8. Colombo C. et al. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10:S7-S15.
9. Norsk senter for cystisk fibrose. Anbefalinger for rutinemessig kontroll og oppfølging av pasienter med cystisk fibrose i Norge - arbeidsgruppens anbefalinger. 2011.
10. legemiddelhandbok N. T10.8 Cystisk fibrose. 2016.
11. EMA. Preparatomtale for Pulmozyme. 2020.
12. Zolin A. et al. ECFSPR Annual Report 2017. 2019.
13. Nevitt S. J. et al. Inhaled mannitol for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(5).
14. EMA. Preparatomtale for Tobi. 2020.

