

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 01-12-15. Forhåndsgodkjent refusjon for søkt indikasjon gjelder tidligst fra denne dato. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Daxas fikk 15-01-2012 innvilget generell forhåndsgodkjent refusjon for vedlikeholdsbehandling av KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) hos voksne. Det ble knyttet to refusjonsvilkår til dette refusjonsvedtaket: vilkår 90 og 204. Denne refusjonssøknaden er rettet mot å fjerne vilkår 204: *Refusjon av roflumilast ytes kun til pasienter som ikke samtidig får inhalasjonssteroider.*

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten (uten vilkår 204), jf. § 14-4 i legemiddelforskriften.

Bakgrunn

Roflumilast (Daxas) er indisert for vedlikeholdsbehandling av kols (FEV₁ post-bronkodilator mindre enn 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt, hos voksne pasienter med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som tillegg til behandling med bronkodilator. Anbefalt dose er 500 µg daglig (1 tablett) roflumilast daglig.

Daxas har allerede generell refusjon under ICD-kode J44 «Annen kronisk obstruktiv lungesykdom» med vilkår om at «*refusjon av roflumilast ytes kun til pasienter som ikke samtidig får inhalasjonssteroider*». Dette vilkåret ble opprinnelig innført fordi dokumentasjon om klinisk effekt hos denne pasientgruppen manglet. Vi viser til fullstendig refusjonsrapport for detaljert beskrivelse av denne vurderingen [1].

Legemiddelfirma Takeda har nå søkt om å få fjernet dette vilkåret. Dette er begrunnet med henvisning til resultater fra REACT studien [2] som har bidratt med ny klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet i aktuell pasientgruppe. Takeda har også utarbeidet en oppdatert helseøkonomisk analyse for norske forhold. Denne er basert på den samme økonomiske modellen som ble brukt i den initiale refusjonssøknaden i 2011.

Klinisk effekt og sikkerhet

REACT studien [2] var et 1-årig, placebokontrollert, randomisert fase III-IV studie som undersøkte effekten av roflumilast hos pasienter som samtidig brukte langtidsvirkende

beta2-agonist (LABA) og inhalasjonssteroid (ICS). 70 % av pasientene brukte i tillegg langtidsvirkende antikolinergika (LAMA). Pasientene i studiet var over 40 år, hadde etablert kolsdiagnose med betydelig nedsatt lungefunksjon med post-bronkodilator $FEV_1 \leq 50$ % av forventet verdi (FEV = forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund)

Det primære utfallsmålet i studiet var antall moderate og alvorlige eksaserbasjoner per pasient per år. Antall alvorlige eksaserbasjoner (definert som forverringer som medførte sykehusinnleggelse og/eller død) og endring i post-bronkodilator FEV_1 var sentrale sekundære utfallsmål.

Resultatene fra studien viste redusert antall moderate og alvorlige eksaserbasjoner for pasientene behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo, hhv. 0,805 og 0,927 eksaserbasjoner per pasient per år i de to behandlingsarmene. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant (RR 0,868, $p = 0,0529$). Antallet alvorlige eksaserbasjoner var hhv. 0,239 og 0,315 per pasient per år for roflumilast- og placeboarmen. Denne effektforskjellen var statistisk signifikant (RR 0,757, $p = 0,0175$). I forhold til endring i post-bronkodilator FEV_1 i løpet av studien, hadde pasientene som ble behandlet med roflumilast gjennomsnittlig 56 mL større forbedring enn pasientene som fikk placebo. (hhv. endring på +52mL og -4 mL for de to behandlingsarmene. $p = 0,0001$).

Resultatene over er fra analyser av intention-to-treat populasjonen (ITT, $n = 1935$). Det ble i tillegg gjennomført analyser av en predefinert per protokoll populasjon (PP, $n = 1633$). I disse analysene er det statistisk signifikant forskjell i antall moderate og alvorlige eksaserbasjoner mellom de to behandlingsarmene, med hhv. 0,742 og 0,921 moderate og alvorlig eksaserbasjoner per år per pasient for behandlingsarmene med roflumilast og placebo (RR 0,806, $p = 0,0070$).

Bivirkninger ble rapportert hos 67 % av pasientene i roflumilastarmen og 59 % i placeboarmen. Hhv. 26 % og 30 % av bivirkningene var alvorlige i de to behandlingsarmene. Andelen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger var høyere i roflumilastarmen (11%) enn i placebogruppen (5 %). De vanligst rapporterte bivirkningene med roflumilast er diare, vekttap, kvalme, magesmerter og hodepine. Bivirkningene forekommer hovedsakelig i de første ukene av behandlingen og vanligvis er mindre uttalt/oppfører ved fortsatt behandling. Nytt av behandling hos pasienter med vedvarende moderat til alvorlige bivirkninger må vurderes individuelt. Ved uttalt vekttap bør behandling med roflumilast avsluttes. Dette fordi ytterligere vekttap hos KOLS pasienter med lav kroppsvekt kan øke dødeligheten. Mest rapporterte alvorlige bivirkninger var eksaserbasjoner av KOLS og lungebetennelse. Roflumilast frarådes hos pasienter med depresjoner og selvmorstanket på grunn av mulige psykiske reaksjoner.

På bakgrunn av innsendte studie anser Legemiddelverket at roflumilast har en dokumentert klinisk effekt for gjeldende indikasjon, også for pasienter som samtidig bruker inhalasjonssteroider. Effektstørrelse er beskjeden med usikker klinisk relevans.

Kostnadseffektivitet

Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på den samme økonomiske modellen som ble brukt i den initiale refusjonssøknaden i 2011. Dette er en Markovmodell med tre tilstander:

- Alvorlig KOLS
- Meget alvorlig KOLS
- Død

For detaljert informasjon om denne modellen, henvises det til legemiddelverkets refusjonsrapport fra 2011 [1]. I dette vedtaket presenteres primært de endringene som er relevante for den aktuelle refusjonssøknaden.

I de innsendte analysene sammenlignes behandling med Daxas + «trippelbehandling» (LAMA + LABA + ICS) med «trippelbehandling» alene. Det er gjennomført kostnadsnytteanalyser (CUA) med det primære utfallsmålet kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leverår (QALY).

Modellen er oppdatert med kliniske effektdata fra REACT studien, og på bakgrunn av disse er effekten av Daxas inkludert i modellen som en redusert risiko for eksaserbasjoner, samt en initial økning av FEV₁ på 52 mL. Den relative risikoen for eksaserbasjoner i Daxas-armen er 0,868 sammenlignet med komparatorarm. Siden sykdomsprogresjonen i modellen (dvs. overgang til en verre tilstand) er knyttet til pasientenes FEV₁-verdi, vil disse effektdataene både direkte (gjennom økt initial FEV₁) og indirekte (gjennom færre eksaserbasjoner) påvirke populasjonens sykdomsprogresjon i modellen.

I modellen har Daxas en legemiddelpris på 400 NOK per måned. Dette er i tråd med dagens legemiddelpriser, se tabell 1. I modellen vil dermed behandlingsarmen Daxas + «trippelbehandling» ha en årlig legemiddelkostnad på 4800 NOK (AUP eks.MVA) mer enn i behandlingsarmen med «trippelbehandling» alene.

Tabell 1 Legemiddelkostnader for Daxas og "trippelbehandling"

Legemiddel	Styrke	Antall doser	Doser pr. dag	Maks AUP per pk.	Maks AUP Eks. mva per pk.	AUP eks.mva for 1 md forbruk
Spiriva (LAMA)	18µg	90	1	1249,80	999,84	333,28
Symbicort (LABA+ICS)	160µg/4,5µg	120	2	421,30	337,04	337,04
LAMA+LABA+ICS («trippelbehandling»)	-	-	-	-	-	670,32
Daxas (roflumilast)	500 µg	30	1	499,8	399,9	399,90

Kostnadene knyttet til tilstandene «alvorlig kols» og «meget alvorlig kols» er basert på kostnadene brukt i refusjonssøknaden fra 2011, justert til 2015-kroneverdi. Kostnadene knyttet til eksaserbasjonene er oppdatert med nyere studiedata [3].

Nytteverdiene knyttet til tilstandene «alvorlig kols» og «meget alvorlig kols», samt knyttet til eksaserbasjonene er oppdatert med nyere studiedata fra Solem et al [4]. Dette studiet innhentet informasjon om helserelatert livskvalitet hos pasienter med alvorlig/meget alvorlig kols ved hjelp av EQ-5D-spørreskjema. Resultatene fra dette skjema er egnet for omregning til nytteverdiene som brukes i helseøkonomiske analyser.

I den innsendte hovedanalysen er kostnaden per vunnet QALY ved å legge til Daxas til «trippelbehandling» beregnet til rett over 120.000 NOK. Se tabell 2 for utfyllende resultattall.

Tabell 2 Resultater fra innsendte analyse, base case

	«trippelbehandling»	«trippelbehandling» + roflumilast	forskjell kostnad (NOK)	Forskjell Effekt (QALY)	ICER (kostnad per QALY)
Kostnader	815.324	863.306			
Helseeffekter	2,608	3,002	47.982	0,395	121.603

I tillegg til hovedanalysen, har firma sendt inn en rekke deterministiske sensitivitetsanalyser med variasjon av sentrale input variabler. Disse sensitivitetsanalysene viser at variasjon av enkelvariabler medfører at kostnaden per vunnet QALY varierer i intervallet 72.000 – 230.000 NOK. Kostnadsvariablene ble variert med +/- 25 %, mens nyttevektene ble erstattet med data fra andre studier enn Solem et al. Modellens resultater var i all hovedsak lite sensible for variasjon av enkeltvariabler.

Av variablene inkludert i sensibilitetsanalysen hadde initial startstilstand og den estimerte forbedringen av FEV₁ størst effekt på modellens resultater. Når populasjonen starter i tilstanden «meget alvorlig kols» i stedet for «alvorlig kols», nær dobles kostnad pr. QALY (231.573,-). Når den estimerte effekten på FEV₁ settes lik 0 for Daxas, blir den estimerte kostnad pr. QALY 188.568 NOK

På bakgrunn av den innsendte helseøkonomiske analysen finner Legemiddelverket det tilstrekkelig dokumentert at behandling med Daxas for gjeldende indikasjon har kostnader som står i rimelig forhold til forventet behandlingmessig verdi, også for pasienter som samtidig bruker inhalasjonssteroider.

Budsjettmessige kostnader

Legemiddelfirmaet har lagt til grunn at Daxas vil være en tilleggsbehandling til «trippelbehandling», og ikke vil fortrenge annen legemiddelbehandling. I budsjettanalysen har firma beregnet legemiddelkostnaden til Daxas ut ifra den gjennomsnittlige kostnaden per pasient i Reseptregisteret fra 2015. Siden Daxas er et legemiddel som brukes som vedlikeholdsbehandling av en kronisk sykdom, har Legemiddelverket valgt å gjøre egne

beregninger basert på den reelle legemiddelkostnaden for et års forbruk av Daxas ved bruk av anbefalt dosering.

I innsendt søknad er det gjort beregninger av budsjettkonsekvensene basert på *økningen* i antallet aktuelle pasienter etter bortfall av refusjonsvilkår 204. Disse beregningene baserer seg på legemiddelfirmaets antagelse om at bortfall av vilkår 204 vil medføre en årlig økning av brukere av Daxas på mellom 50—150 de neste fem årene, fra 1050 pasienter i 2015 til 1450 pasienter i 2019. Med bruk av de reelle legemiddelkostnadene (legemiddelverkets beregninger) estimerer disse analysene en årlig budsjettkonsekvens på rundt 1 mill NOK i 2016, gradvis økende til i underkant av 2,5 mill NOK i 2020.

Legemiddelverket har i tillegg gjort beregninger som viser de totale budsjettkonsekvensene knyttet til Daxas` gjeldende indikasjon. Det brukes samme antatte økning av i antallet brukere som over. I disse beregningene er budsjettkonsekvensen av Daxas rundt 6,3 mill NOK i 2015, gradvis økende til like under 8,9 mill NOK i 2020.

Disse beregningene er basert på antagelser, og Legemiddelverket vurderer derfor resultatene som usikre. Legemiddelverket mener imidlertid at det er mest sannsynlig at den antatte budsjettkonsekvensen av Daxas fem år frem i tid vil være godt under bagatellgrensen.

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.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 19-05-2015. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 180 dager angående refusjonssøknaden.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

Vi 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."

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om rapporten 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 at Dere er blitt underrettet om det.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Urd.Andestad@helsedir.no
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, helene.winde@helfo.no

Referanser

1. Statenslegemiddelverk. *Refusjonsrapport - Roflumilast (Daxas) til behandling av alvorlig og meget alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom*. 2011; Available from: http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2012-2011/Daxas_KOLS_2011.pdf.
2. Martinez, F.J., et al., *Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2015. **385**(9971): p. 857-866.
3. Jansson, S.-A., et al., *Health economic costs of COPD in Sweden by disease severity—Has it changed during a ten years period?* *Respiratory medicine*, 2013. **107**(12): p. 1931-1938.
4. Solem, C.T., et al., *Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2013. **8**: p. 641.