

Refusjonsrapport

Flutikason og azelastin (Dymista) til behandling av moderat til alvorlig allergisk rhinitt.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

31-10-2013

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for azelastin og flutikason (Dymista) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig.

Bakgrunn:

Meda (heretter kalt søkeren) har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for Dymista neseppray til behandling av pasienter med moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt dersom monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke gir tilstrekkelig symptomlindring.

Pasientpopulasjon i studien er i tråd med den populasjonen det søkes refusjon for.

Det er benyttet to komparatorer. Flutikasonpropionat neseppray i kombinasjon med peroralt antihistamin og mometason neseppray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

Søker har levert en oversiktlig kostnadseffektivitetsanalyse (CUA) i Excel. Det er en deterministisk modell som tar utgangspunkt i studiedata fra MP4001. Utfallsmålet i MP4001 er de sykdomsspesifikke instrumentene TNSS og TOSS. Søker har derfor utarbeidet en algoritme for å mappe TNSS og TOSS til EQ-5D. I base-case er det kun livskvalitet og kostnader til legemidler og legebesøk som inngår i beregningen av den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER).

Kostnadseffektiviteten er, tross usikkerheten, under det som Legemiddelverket normalt anser å være kostnadseffektivt.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt å innstille azelastin og flutikason (Dymista) for forhåndsgodkjent refusjon, men som følge av at budsjettvirkningene er over bagatellgrensen oversendes saken til Helse og omsorgsdepartementet.

Refusjonsberettiget bruk: Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
R97	Allergisk rhinitt		J30	Vasomotorisk og allergisk rhinitt	

Vilkår:

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM (BRUK NAVNET PÅ SYKDOMMEN)	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 <i>Behandling med azelastin og flutikason (Dymista)</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med komparator (nasale glukokortikoider, nasale- og perorale antihistaminer)</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR AZELASTIN OG FLUTIKASON (DYMISTA)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	13
2.2.2 <i>Oppsummering</i>	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV AZELASTIN OG FLUTIKASON (DYMISTA)	16
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	16
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	16
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	16
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	17
3.1.4 <i>Komparator</i>	17
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	17
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	20
3.2 RESULTATER	20
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i>	20
3.2.2 <i>Kostnader</i>	21
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	21
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	21
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	21
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	21
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	22
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	22
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	23
3.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	23
3.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	23
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREKNINGER	24
3.6 OPPSUMMERING	24
4 DISKUSJON	24
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	24
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	26
6 KONKLUSJON	29
REFERANSER	30

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Meda AS
Askerveien 61
Postboks 194
1371 Asker

Preparat: Dymista
Virkestoff: Azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat
Indikasjon: Symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig.

ATC-nr: R01AD58

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 27-2-2013
Saksbehandling startet: 27-2-2013
Opphold i saksbehandlingen: 59 dager
Vedtak fattet: 31-10-2013
Innstilling sendt til departementet: 31-10-2013
Saksbehandlingstid: 180 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Underliggende helseproblem (bruk navnet på sykdommen)

Allergisk rhinitt (AR, høysnue) er en atopisk øvre luftveisinfeksjon forårsaket av spesifikke allergener (1). Allergenene kryssbinder IgE-molekyler på mastceller og basofile granulocytter som ligger helt overflatiske i neseslimhinnen. Dette utløser en betennelsesreaksjon som så gir symptomer (2). Symptomer ved allergisk rhinitt er nesetetthet, kløe i nesen, nysing og vanntynn renning fra nesen (rhinoré). Tilstanden kan også gi kløende ubehag i svelg og hals, i tillegg symptomer fra øynene (allergisk rhinokonjunktivitt) (1).

Det skilles mellom sesongrelatert allergisk rhinitt (SAR) og helårlig allergisk rhinitt (PAR). I Norge en sesongrelatert allergisk rhinitt forårsakes ofte av pollen fra or, hassel, bjørk, gress, burot og muggsopp. En helårlig allergisk rhinitt forårsakes først og fremst av husstøvmidd samt hår, hud og sekreter fra dyr (for eksempel katt, hund, hest, ku, hamster og kanin) (2).

Allergisk rhinitt finnes over hele verden, men med betydelige geografiske forskjeller i prevalens. I Norge er prevalens estimert til 10-25 % (1, 3), allergisk rhinitt er en vanlig allergisk sykdom. Hos 80 % av pasientene debuterer tilstanden før 20 års alder (1). De fleste allergipasienter opplever relativt milde symptomer, men mer alvorlige allergiplager sees hos 10-20 % (4).

Allergisk rhinitt blir ofte trivialisert som sykdom da det ikke utgjør noen øyeblikkelig helserisiko. Tilstanden kan gi redusert livskvalitet og produktivitet da pasienter ofte opplever tretthet, uopplagthet og redusert konsentrasjonsevne. Allergisk rhinitt forbindes også ofte med andre ko-morbide tilstander som konjunktivitt, astma, sinusitt og otitt (1).

Allergisk rhinitt anses generelt for å være en mild sykdom, men en del pasienter har ko-morbide tilstander, som for eksempel astma, som kan forverres av sykdommen. En del pasienter opplever betydelig ubehag og plager med nedsatt livskvalitet som følge og sykdommen for enkelte anses derfor som alvorlig. Dymista har fått en indikasjon som kun omfatter bruk hos pasienter med moderat til alvorlig allergisk rhinitt, bruken av legemidlet vil derfor begrenses til den delen av pasientgruppen, som har de alvorligste allergiplagene.

Legemiddelverket vurderer at legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer er oppfylt.

1.2 Behandling

Behandling av allergisk rhinitt har som mål å gi symptomlindring. For pasienter med moderate og eller langvarige symptomer er førstevalg i behandling lokale glukokortikoider (nesespray eller nesepulver). Ved utilstrekkelig symptomlindring, ved samtidig atopisk dermatitt eller kløende ubehag i halsen kan man supplere med systemiske antihistaminer, og ved øyesymptomer anbefales lokale antihistaminer (2).

For pasienter med alvorlige symptomer anbefales lokale glukokortikoider og systemiske eller lokale antihistaminer (2). Kombinasjonsbehandlingen med lokale glukokortikoider og perorale antihistaminer eller leukotrien reseptorantagonister har ikke vist seg å være mer effektiv enn monoterapi med lokale glukokortikoider (1, 5). Dette er likevel kombinasjoner som ofte benyttes i følge faglitteratur, og i følge klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med (6, 7), for pasienter med moderat til alvorlig allergisk rhinitt hvor symptomlindring ikke oppnås med lokale glukokortikoider alene.

I litteraturen vises det til at inntil 1/3 av alle pasienter som behandles med nasale glukokortikoider har utilstrekkelig effekt og mangelfull symptomlindring (8).

Allergisk rhinitt er en kronisk tilstand som i endel tilfeller krever langvarig behandling, mens i andre tilfeller kun krever behandling i perioder.

Legemiddelverket vurderer at legemiddelforskriftens krav til langvarig behandling er oppfylt.

1.2.1 Behandling med azelastin og flutikason (Dymista)

Dymista nes spray inneholder 137 mikrogram azelastinhydroklorid (tilsvarende 125 mikrogram azelastin) og 50 mikrogram flutikasonpropionat, henholdsvis et antihistamin og glukokortikoid.

Dymista nes spray er godkjent for symptomlindring ved moderat til alvorlig sesongrelatert og helårlig allergisk rhinitt hvis monoterapi med enten intranasalt antihistamin eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig (9).

Dymista er godkjent til voksne og barn over 12 år.

Dosering er én spray i hvert nesebor morgen og kveld. Regelmessig bruk er viktig for full terapeutisk effekt.

Bivirkningsprofilen til Dymista er lik bivirkningsprofilen til enkeltkomponentene brukt alene. Svært vanlige bivirkninger er neseblod, og vanlige bivirkninger er hodepine og dysguesi (ubehagelig smak) og ubehagelig lukt (9).

Azelastin og flutikason har forskjellige virkningsmekanismer, og viser synergistiske effekter med tanke på forbedring av allergisk rhinitt og symptomer på rhinokonjunktivitt. Azelastin klassifiseres som en potent langtidsvirkende antiallergisk forbindelse med selektive H1-antagonistiske, mastcellestabiliserende og antiinflammatoriske egenskaper. Det observeres lindring av nasale allergiske symptomer i løpet av 15 minutter etter administrasjon. Flutikasonpropionat er et syntetisk tri-fluorinert kortikosteroid som har en

meget sterk affinitet for glukokortikoidreseptoren og som har en potent antiinflammatorisk virkning (9).

Pasienter med moderat til alvorlig allergisk rhinitt benytter som regel nasale steroider og ofte i kombinasjon med perorale antihistaminer og eventuelt andre antiallergiske legemidler avhengig av symptom bildet. Til den delen av pasientpopulasjonen som ikke oppnår tilfredsstillende symptomlindring kan azelastin og flutikason nesep spray være et alternativ. Indikasjon til bruk hos pasienter der monoterapi med intranasal antihistamin, eller glukokortikoid ikke er tilstrekkelig.

Legemiddelverket anser derfor behandling med azelastin og flutikason som en form for andrelinjebehandling hos pasienter med manglende symptomlindring på standardbehandling.

I følge litteraturen er det ca 1/3 av pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig symptomlindring med dagens behandling (8). Det vil derfor være godt under halvparten av alle pasienter med moderat til alvorlig grad av allergisk rhinitt som vil være berettiget Dymista i henhold til indikasjonen.

1.2.2 Behandling med komparator (nasale glukokortikoider, nasale- og perorale antihistaminer)

Pasienter med moderate til alvorlige symptomer på allergisk rhinitt behandles som regel med nasale glukokortikoider, eventuelt i kombinasjon med perorale- eller lokale antihistaminer avhengig av symptomer. Pasienter med samtidig astma benytter ofte antileukotriener i kombinasjon med nasale steroider. Kombinasjon av to nesep sprayer er lite utbredt.

Effekten av å legge til perorale antihistaminer er ikke godt dokumentert (5, 10, 11) . Det anses likevel å være den kombinasjonen som benyttes mest i dag (se kap 1.2).

Legemiddelverket mener derfor at mest relevant komparator i denne sammenheng vil være nasalt steroid i kombinasjon med et peroralt antihistamin.

Tabell 1 viser oversikt over nasale glukokortikoider godkjent til behandling av allergisk rhinitt med forhåndsgodkjent refusjon.

Tabell 1: Nasale glukokortikoider godkjent til behandling av allergisk rhinitt med forhåndsgodkjent refusjon

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Virkestoff	ATC-kode
Rhinocort Turbuhaler	Nesepulver	100 mikrog/dose	Budesonid	R01AD05
Nasonex	Nesespray, suspensjon	50 mikrog/dose	Mometasonfuroat	R01AD09
Dymista	Nesespray, suspensjon	137 mikrog/50 mikrog	Flutikasonpropionat, Azelastinhydroklorid	R01AD58
Nasacort	Nesespray, suspensjon	55 mikrog/dose	Triamcinolonacetamid	R01AD11
Rhinocort	Nesespray, suspensjon	64 mikrog/dose	Budesonid	R01AD05
Rhinocort	Nesespray, suspensjon	32 mikrog/dose	Budesonid	R01AD05
Avamys	Nesespray, suspensjon	27,5 mikrog/dose	Flutikasonfuroat	R01AD12
Flutide Nasal	Nesespray, suspensjon	50 mikrog/dose	Flutikasonpropionat	R01AD08
Budesonid Sandoz	Nesespray, suspensjon	64 mikrog/dose	Budesonid	R01AD05
Budesonid Sandoz	Nesespray, suspensjon	32 mikrog/dose	Budesonid	R01AD05

Tabell 2 viser oversikt over nasale antihistaminer godkjent til behandling av allergisk rhinitt med forhåndsgodkjent refusjon.

Tabell 2: Nasale antihistaminer godkjent til behandling av allergisk rhinitt med forhåndsgodkjent refusjon

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Virkestoff	ATC-kode
Livostin	Nesespray, suspensjon	50 mikrog/dose	Levokabastinhydroklorid	R01AC02
Lastin	Nesespray, oppløsning	0,13 mg/dose	Azelastinhydroklorid	R01AC03

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR AZELASTIN OG FLUTIKASON (DYMISTA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det er utført fire kontrollerte, randomiserte studier med azelastin og flutikason nesepulver hos ungdom og voksne med allergisk rhinitt. Disse er MP 4001, MP4002, MP4004 og MP4006 (12-15). Azelastin og flutikason nesepulver forbedret signifikant nasale symptomer (rennende nese, nesetetthet, nysing og nesekløe) sammenlignet med placebo, monoterapi

med azelastinhydroklorid neseppray og monoterapi med flutikasonpropionat neseppray. Det ble også vist en signifikant forbedring i øyesymptomer (omfatter kløe, rennende øyne og røde øyne) og pasientens sykdomsrelaterede livskvalitet (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire - RQLQ).

Det ble oppnådd symptomforbedringer (nesten 50 % reduksjon i alvorlighetsgrad av nasale symptomer) signifikant tidligere (3 dager eller mer) med Dymista sammenlignet med en markedsført neseppray med flutikasonpropionat. Den relative effekten av Dymista fremfor den andre neseprayen med flutikasonpropionat ble opprettholdt gjennom hele ett-årsstudien hos pasienter med kronisk vedvarende allergisk rhinitt og ikke-allergisk/vasomotorisk rhinitt (9).

Tabell 3 oppsummerer MP4001, én av de fire fase III studiene som er utført med Dymista. Det er denne studien som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen.

Tabell 3: Oppsummering MP4001

	MP 4001 (16, 17)
Design	Randomisert, dobbelblindet, aktiv- og placebo- kontrollert, superiority studie
Pasient- populasjon	N = 607 (ITT) > 12 år > 2 år med SAR, bekreftet med positiv prikktest siste år TNSS \geq 8/12 Nesetetthet 2/3 Dersom immunterapi v/injeksjon: stabilt vedlikeholdsregime for minst 30 dager. Ekskludert dersom sublingual immunterapi.
Intervensjon	MP29-02 nesenspray (Dymista) 1 dose i hvert nesebor morgen og kveld i 14 dager. 137 mikrogram Azelastinhydroklorid (AZE) og 50 mikrogram flutikasonpropionat (FP) (total døgndose 548 mikrogram AZE og 200 mikrogram FP) .
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> - Markedsført Azelastin (AZE) nesenspray: 1 dose i hvert nesebor morgen og kveld (137 mikrogram AZE per dose, total døgndose 548 mikrogram AZE). - Markedsført Flutikason (FP) nesenspray: 1 dose i hvert nesebor morgen og kveld (50 mikrogram FP per dose, total døgndose 200 mikrogram) eller - Placebo (vehikkel) nesenspray)
Utfallsmål	<p>Primær endepunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Endring fra baseline i 12-timers reflective total nasal symptom score (rTNSS) over en 14 dagers periode. <p>Sekundært endepunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effektanalyse av endring fra baseline til dag 14 i individuell instantaneous TNSS (iTNSS), - 12 timers reflective total ocular symptom score (rTOSS) og individuell øyesymptomscore. - For pasienter >18 år baseline og dag 14 RQLQ.
Resultat	<p>Primær endepunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MP29-02 ga statistisk signifikant forbedring i rTNSS sammenlignet med placebo (p<0,001) , AZE (P<0,001) og FP (p=0,003) - MP29-02 ga signifikant forbedring i alle enkeltstående nesesyntomer (tetthet, kløe, nysing og rennende nese) sammenlignet med AZE , FP og placebo (p < 0,05). - MP29-02 ga signifikant bedre effekt på nesetetthet (p=0,003), kløe (P=0,024) og nysing (p<0,001) sammenlignet med FP. - MP29-02 viste superiority fra dag 2. 1 av 6 pasienter ble «nesten eller fullstendig symptomfri» og effekten inntraff raskere enn for FP og AZE. <p>Sekundær endepunkt (post-hoc analyser):</p> <ul style="list-style-type: none"> - iTOSS ble signifikant forbedret med MP29-02 i forhold til placebo (p<0,001) og AZE (p=0,016) - MP29-02 var signifikant bedre enn placebo og FP i å lette rTOSS (p<0,01) - MP29-02 var mer effektiv enn placebo og AZE eller FP i å lette enkeltstående okulære symptomer. - Effekten var bedre eller økt hos pasienter med moderate til alvorlige øyesymptomer. - MP29-02 forbedret signifikant total TOSS sammenlignet med FP og placebo. - MP29-02 ga signifikante forbedringer i livskvalitet. Gjennomsnittlig endring fra baseline på total RQLQ-score var 1,6 for MP29-02.

Effekten av Dymista har blitt bekreftet i tre andre fase III studier, MP4002, MP4004 og MP4006. I disse studiene har Dymista blitt sammenlignet med enkeltkomponentene alene (i samme vehikkel som Dymista) og mot placebo. Resultatene fra disse studiene er samlet i en meta-analyse (16), og viser at pasienter behandlet med Dymista oppnådde en signifikant symptomforbedring i forhold til pasientene behandlet med enten FP, AZE eller placebo. Over 14-dagers perioden reduserte Dymista gjennomsnittlig rTNSS i signifikant større grad enn FP, AZE og placebo. Forbedring ble observert fra dag to, og Dymista var signifikant bedre enn AZE over hele perioden (14 dager) og signifikant bedre enn FP fra dag 2-8.

Sikkerhet og effekt av Dymista ble kontrollert i en ett-års, aktiv kontrollert, randomisert, åpen studie (MP4000 (17)) hvor man sammenlignet Azelastin og flutikason med kommersielt tilgjengelig flutikaonpropionat. Primært endepunkt i studien var sikkerhet, og kontroll av klinisk effekt var sekundært endepunkt. Dymista viste vedvarende effekt over hele behandlingsperioden.

Legemiddelverket mener at Dymista har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant effekt hos pasienter over 12 år med moderat til alvorlig allergisk rhinitt.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

De kliniske studiene med Dymista er utført på pasienter med moderat til alvorlig sesongrelatert allergisk rhinitt (MP 4001, MP4002, MP4004 og MP4006 (12-15)). Det er kun den kliniske studien MP4001 som er lagt til grunn for den helseøkonomiske vurderingen fordi Dymista i denne studien sammenlignes mot markedsførte alternativer av FP og AZE.

Det er også gjort en langtidsstudie med Dymista (MP4000 (17)). Hovedmålet med studien var sikkerhet, hvor måling av effekt kun er et sekundært mål. Dette er imidlertid en åpen studie hvor studiepopulasjonen besto av pasienter med allergisk rhinitt og rhinitt. Denne studien er likevel lagt til grunn for godkjenning av Dymista til helårlig allergisk rhinitt.

Legemiddelverket mener at studiene som er utført på Dymista er utført på relevant studiepopulasjon. Pasientpopulasjon i studien er i tråd med den populasjonen som forventes å kunne få Dymista på blåresept.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Intervensjon er Dymista en dose i hvert nesebor morgen og kveld. Dette er i henhold til godkjent dosering og forventet bruk i pasientpopulasjonen.

Intervensjon for omsøkt pasientgruppe er i tråd med godkjent preparatomtale og Legemiddelverket har ingen merknader til denne. Legemiddelverket presiserer imidlertid at Dymista har fått godkjent bruksområde som andrelinjebehandling etter at pasientene har forsøkt nasale steroider eller nasale antihistaminer uten tilfredsstillende symptomlindring.

Komparator i forhold til klinisk praksis

De kliniske studiene med Dymista (MP 4001, MP4002, MP4004 og MP4006 (12-15)) har som komparator :

- Markedsført Azelastin (AZE) nesespray: 1 dose i hvert nesebor morgen og kveld (137 mikrogram AZE per dose, total døgndose 548 mikrogram AZE).
- Markedsført Flutikason (FP) nesespray: 1 dose i hvert nesebor morgen og kveld (50 mikrogram FP per dose, total døgndose 200 mikrogram) eller
- Placebo (vehikkel) nesespray)

Det er kun den kliniske studien MP4001 som er lagt til grunn for den helseøkonomiske vurderingen fordi Dymista i denne studien sammenlignes mot markedsførte alternativer av FP og AZE.

I MP4001 er komparatorarmene henholdsvis 200 mikrogram flutikasonpropionat som monoterapi, 548 mikrogram azelastinhydroklorid som monoterapi eller placebo. Nesesprayene benyttes i henhold til godkjent bruk.

I MP4002 / 04 og 06 benyttes imidlertid samme nesespray device som Dymista, men en av de virksomme komponentene er fjernet. I disse studiene er derfor komparator henholdsvis flutikasonpropionat, azelastinhydroklorid og vehikkel men formuleringen/device er lik mellom komparator og intervensjon.

I langtidsstudien MP4000 sammenlignes sikkerhet og effekt av Dymista mot flutikason som markedsført alternativ. Dette er imidlertid en åpen studie.

Studie MP4001 er den kliniske studien som i størst grad gjenspeiler virkeligheten, og benyttes også som utgangspunkt i den helseøkonomiske analysen.

Søker hadde i den opprinnelige søknaden sammenlignet Dymista med:

- en kombinasjon av enkeltkomponentene flutikasonpropionat og azelastin hydroklorid
- en kombinasjon av de mest brukte, henholdsvis mometason og levokabastin

- en kombinasjon av den rimeligste varianten, henholdsvis budesonid og azelastinhydroklorid
- de overnevnte komponentene enkeltvis

Legemiddelverket er av den oppfatning at en kombinasjon av to ulike nesepærer brukes sjeldent. Pasientene benytter som nevnt tidligere enten et nasalt steroid alene, men ofte i kombinasjon med et peroralt antihistamin.

Som følge av dette ba Legemiddelverket søkeren i et klokkestoppbrev om å sende inn ny analyse hvor Dymista sammenlignes med flutikasonpropionat nesepære i kombinasjon med peroralt antihistamin. I tillegg skulle søker sende inn i en tilleggsanalyse hvor Dymista sammenlignes mot mometason (som er den mest brukte kortisonnesepæren) og valgfritt peroralt antihistamin.

Det er per i dag 5 ulike virkestoff med glukokortikoider (til bruk i nesene) tilgjengelig for pasienter med allergisk rhinitt. I følge litteratur (18, 19) ser det ut til at det ikke er store effektforskjeller mellom de ulike kortikoidene, men at heller administrasjonsform, device, og pasientpreferanser spiller inn ved valg av steroid. Legemidlene kan derfor sies å ha tilnærmet lik effekt.

AZE anses ikke å være en relevant komparator, da nasal AZE først og fremst benyttes ved mildere former for AR.

Siden det mest brukte nasale kortikosteroidet er mometason, mener Legemiddelverket at mometason burde benyttes som komparator. Det er imidlertid ikke sett store ulikheter mellom de ulike nasale steroidene, så FP kan også godtas som komparator for vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet.

For vurdering av kostnadseffektivitet skal derfor Dymista sammenlignes med mometason i kombinasjon med et peroralt antihistamin og FP i kombinasjon med et peroralt antihistamin.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Primærendepunktet i studiene er effekt målt ved hjelp av total nasal symptoms score (TNSS) og total ocular symptoms score (TOSS) (20). Dette er et relevant verktøy for måling av behandlingseffekt på nesesyntomer ved allergisk rhinitt, der man ser på det samlede symptombildet og på de ulike symptomene hver for seg. For pasienter over 18 år ble også det sykdomsspesifikke livskvalitetsverktøyet RQLQ (21) benyttet. RQLQ ble målt ved baseline og dag 14, mens symptomscore ble målt to ganger hver dag.

Legemiddelverket mener studiene som er utført med Dymista har benyttet relevante endepunkter for å måle effekt av behandlingene. Legemiddelverket anser dette som tilstrekkelig for dette formål.

2.2.2 Oppsummering

Legemiddelverket anser de innsendte effektdata til å være i overensstemmelse med relevant PICO for Dymista. Pasientpopulasjon i studien er i tråd med den populasjonen som forventes å kunne få Dymista på blåresept. Intervensjonen Dymista er i henhold til godkjent dosering og forventet bruk i pasientpopulasjonen. Etter klokkestopp er det benyttet to komparatorer:

- flutikasonpropionat nesenspray i kombinasjon med peroralt antihistamin.
- mometason nesenspray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

Legemiddelverket mener dette er relevante komparatorer. Studiene som er innsendt har etter Legemiddelverkets syn benyttet relevante endepunkter for å måle effekt av behandlingene. Legemiddelverket anser derfor at innsendt kliniskdokumentasjon i hht PICO er relevant.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV AZELASTIN OG FLUTIKASON (DYMISTA)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har levert en oversiktlig kostnadseffektivitetsanalyse (CUA) i Excel. Det er en deterministisk modell som tar utgangspunkt i studiedata fra MP4001. Utfallsmålet i MP4001 er de sykdomsspesifikke instrumentene TNSS og TOSS. Søker har derfor utarbeidet en algoritme for å mappe («oversette») TNSS og TOSS til EQ-5D. I base-case er det kun livskvalitet og kostnader til legemidler og legebesøk som inngår i beregningen av den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER).

Resultatene er skilt på gruppene som har SAR og PAR, og det er i tillegg levert inn scenarier der produksjonsvirkningene inkluderes i beregningene.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et begrenset samfunnsøkonomisk perspektiv.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjon brukt i modellen er i samsvar med pasientpopulasjon fra studiene. Denne er i samsvar med den norske pasientpopulasjon som kan få Dymista på blå resept innenfor søkt indikasjon, se avsnitt 2.2.1.

3.1.3 Intervensjon

Intervensjon er Dymista neseppray 1 dose i hvert nesebor morgen og kveld i henholdsvis 14 dager og ett år.

3.1.4 Komparator

Søker hadde i den opprinnelige helseøkonomiske analysen utført en kostnadssammenligning med Dymista mot:

- en kombinasjon av enkeltkomponentene flutikasonpropionat og azelastinhydroklorid
- en kombinasjon av de mest brukte, henholdsvis mometason og levokabastin
- en kombinasjon av den rimeligste varianten, henholdsvis budesonid og azelastinhydroklorid.

Videre hadde de i en kostnadseffektivitetsanalyse (CUA) sammenlignet Dymista mot de overnevnte enkeltkomponentene.

Legemiddelverket er av den oppfatning at en kombinasjon av to ulike nesepprayer brukes sjeldent. Pasientene benytter som nevnt tidligere enten et nasalt steroid alene, men ofte i kombinasjon med et peroralt antihistamin.

Etter forespørsel fra Legemiddelverket i klokkestoppbrev er komparator i de helseøkonomiske analysene henholdsvis flutikasonpropionat neseppray i kombinasjon med peroralt antihistamin og mometason i kombinasjon med peroralt antihistamin.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

De kliniske studiene og effektdataene ble diskutert nærmere over i avsnitt 2. Relevante studier med helsenytte har søker ikke selv hatt tilgjengelig. De har derfor gjort litteratursøk etter studier og beskrivelsen av søket er innsendt etter spørsmål fra Legemiddelverket i klokkestopp. Søket ga ikke relevante resultater og derfor benyttes data for TNSS og TOSS fra MP4001 mappet til EQ-5D. Data for effektforskjell i et generisk livskvalitetsmål er avgjørende for å kunne beregne den inkrementelle kostnadseffektiviteten. Metoden søker har benyttet beskrives derfor nærmere under. Studie MP4001 inkluderte også resultater fra RQLQ, men dette er ikke benyttet av søker. Årsaken er i følge søker at dette ble målt sjeldnere (to ganger) og at RQLQ ikke er like egnet for mapping av nytteverdier.

Mapping

Søker har tilgjengelig data på det sykdomsspesifikke målet TNSS fra studien MP4001. Det er nødvendig å mappe dette til et generisk livskvalitetsinstrument fordi vi ikke kan sammenligne resultater for bedring i TNSS med bedring i lignende mål for andre sykdommer. Søker har forsøkt å finne tidligere utarbeidede mapping-algoritmer i litteraturen, men har ikke lyktes.

Søker har derfor selv utarbeidet en algoritme basert på en pasientundersøkelse utført i UK (appendiks til søknaden). Denne undersøkelsen hadde som formål å lage en algoritme for å mappe sykdomsspesifikke data fra MP4001 til EQ-5D, å undersøke ressursbruk som bl.a. legemiddelbruk, legebesøk, og å beregne betalingsvillighet (willingness to pay).

Pasientundersøkelsen inkluderte totalt 1000 pasienter hvorav 200 hadde mild og 800 hadde moderat-til alvorlig allergisk rhinitt. Dette ble gjort for å kunne lage en mapping-algoritme som er relevant over hele skalaen. Pasientene ble rekruttert gjennom en kommersiell aktør med oversikt over pasienter som tidligere har sagt seg villige til å delta i studier/undersøkelser. I undersøkelsen rapporterte pasientene på:

- EQ-5D
- nasale og okulære symptomer
- sosio-demografisk status
- alder
- kjønn
- allergier
- medisinering
- konsultasjoner
- antall og varighet av allergiske episoder
- effekten av AR på arbeidsproduktiviteten.

Data som inngår i utarbeidelsen av mapping-algoritmen er nasale og okulære symptomer (TNSS og TOSS) og EQ-5D («item» og «visual analog scale (VAS)»).

De statistiske analysene innledes med beskrivende statistikk av korrelasjoner, histogrammer og distribusjoner. Deretter estimeres sammenhenger ved hjelp av forskjellige modeller: OLS (Ordinary least squares, eller MKM – Minste kvadraters metode), Tobit, CLAD (Censored least absolute deviations) og en to-steps metode (logit/OLS). Hvilke modeller som best forklarer sammenhenger undersøkes ved «goodness of fit» og «predictive ability».

Søker har ikke noe eksternt datasett å benytte til validering og har derfor delt de tilgjengelige dataene tilfeldig og benyttet de to datasettene for å velge modellen med størst forklarings-styrke. Deretter er den beste modellen benyttet på hele utvalget.

Alle modellene har relativt lav forklarings-styrke, og søker mener dette ikke er unormalt. En av de undersøkte OLS-modellene blir valgt fordi de andre modellene som undersøkes ikke gir bedre estimater selv om de er mer komplekse. Algoritmen har potensiale for å estimere verdier mellom 0,998 og 0,350, og derfor ingen «umulige» verdier. Modellen som er valgt er vist grafisk under (figur 1), med både OLS-predikerte verdier, og EQ-5D verdiene direkte. Figuren viser tydelig at modellen forklarer kun en liten del av nytteverdien. Det ser ut til at ved høy nytte underestimerer modellen verdiene og ved

lavere nytte overestimerer den. Ingen verdier estimeres til over 1, og modellen gir derfor ingen «ulovlige» verdier.

Figur 1: Observerte og estimerte EQ-5D nytte-verdier

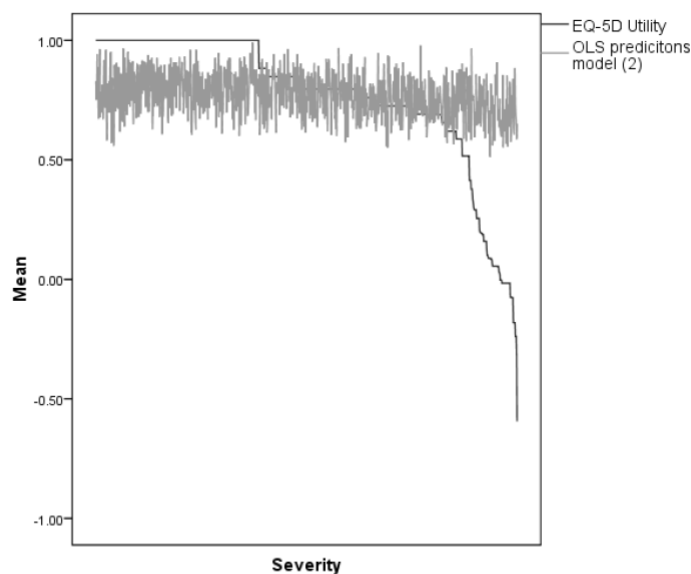


Figure 7 Observed and predicted EQ-5D utility scores for OLS model (2) estimated and used on full sample (n=1000).

Kilde: Appendiks søknaden - Mapping

Når algoritmen søker har utarbeidet brukes på utfallsmålene fra MP4001 så finner søker en QALY-forskjell mellom Dymista og komparator på 0,00052 i to-ukers perioden.

Søker antok i søknaden at effekten vil være redusert i PAR sammenlignet med SAR. Dette ble satt vilkårlig slik at effekten i PAR var 30 % lavere enn i SAR. Legemiddelverket ba søker begrunne dette i klokkestopp, og søker sendte da inn en systematisk oversikt (22) som støtter søkers antagelse.

Søker har også inkludert estimerer på antall legebesøk. Legemiddelverket ba søker begrunne sine forutsetninger i klokkestoppbrev. Utgangspunktet til søker er frekvens på besøk basert på uttalelser fra kliniker. Videre antar de at pasienter med 50 % bedring i TNSS i MP4001 er fornøyd med behandlingen. Dette er hhv. 38 % av INCS/INAH pasientene og 49 % av Dymista-pasientene. Med dette som bakgrunn har søker for SAR lagt til grunn en forskjell i antall legebesøk på en sesong (24 uker) på 0,2, hhv. 2,0 og 1,8 besøk for komparator og Dymista. Dette gir en besøksforskjell på 0,17 for 14-dagers perioden. For PAR er beregningen gjort tilsvarende og forskjell i legebesøk blir da 0,1, hhv. 2,0 og 1,9 besøk.

3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Direkte legemiddelkostnader er hentet fra Legemiddelverkets database (23). Prisene som er benyttet er vist i tabell 4 under.

Tabell 4: Legemiddelpriser (eks. mva)

Drugs	Doses/day	Packsizes	Price/pack	Price/day
Flutide Nasal (fluticason)	4	120	75,44	2,515
Flutide Nasal (fluticason)	4	3X120	182,24	2,025
Nasonex (mometason)	4	140	90,00	2,571
Nasonex (mometason)	4	3*140	226,08	2,153
Cetirizin Sandoz	1	30	25,68	0,856
Cetirizin Sandoz	1	100	58,24	0,582
Dymista	4	120	195,52	6,517

Kilde: Legemiddelverkets database 20. okt 2013

Mometason vil trolig få trinnpris i løpet av 2014 og derfor en lavere kostnad enn antatt av søker. Effekten av dette på modellens resultater er beregnet i avsnitt 3.5.

I tillegg er det beregnet en kostnad på 296 NOK per besøk hos allmennlege, hentet fra Normaltariffen (24).

Indirekte kostnader

Søker har også gjort beregninger for produksjonsvirkninger i tilleggs-scenarier. Produksjonsvirkningene er beregnet ved hjelp av flere antagelser, blant annet at QALY-gevinsten medfører tilsvarende varighet på det reduserte produksjonstapet. Søker har gjort dette ved å justere de kvalitetsjusterte leveårene, QALY, til kvalitetsjusterte timer, QALH. Deretter er det antatt at hver tapte kvalitetsjusterte time (QALH) gir én time redusert produksjonstap. Ved å ta utgangspunkt i QALH-forskjellen fra de mappede livskvalitetsforskjellene og estimat for kostnad per time produktivitetstap beregner søker så produksjonsvirkningene av Dymista. Dette diskuteres nærmere i avsnitt 3.4.4.

Ubestemte kostnader

Er ikke nevnt i søknaden.

3.2 Resultater

Resultatene under inkluderer ikke produksjonsvirkninger.

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

I analysen for SAR er forskjellen mellom Dymista og komparator fra mappingen på 4,59 QALH (på to uker, tilsvarende 0,00052 i QALY). Tilsvarende for PAR har søker da beregnet en forskjell på 84 QALH (per år), eller 0,0096 QALYs.

3.2.2 Kostnader

Kostnadsresultatene under er modellens resultater for de totale kostnadene for de forskjellige legemidlene, dvs. for både legemiddel og legebesøk.

I analysen for SAR er kostnadene for Dymista beregnet til 133 NOK, mens kostnaden for flutikasonpropionat nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin er 94 NOK. For mometason nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin er kostnaden 95 NOK.

I analysen for PAR er kostnaden for Dymista beregnet til 2689 NOK, mens kostnaden for flutikasonpropionat nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin er 1504 NOK. For mometason nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin er kostnaden 1550 NOK.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

For SAR beregnes kostnadseffektivitetsratioene til å være:

73586 NOK versus flutikasonpropionat nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

72068 NOK versus mometason nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

For PAR beregnes kostnadseffektivitetsratioene til å være:

124017 NOK versus flutikasonpropionat nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

119119 NOK versus mometason nesep spray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har undersøkt hva som skjer med resultatene dersom variablene/parametrene varieres. Dette er gjort både i enveis-sensitivitetsanalyser og i probabilistiske analyser. Variabler som er undersøkt er nytteverdier, legebesøk, alders- og kjønnsjustering i mappingen, kun legemiddelkostnader, og legemiddelkostnader sammen med en reduksjon i QALY.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjon brukt i modellen er i samsvar med pasientpopulasjon fra studiene og med den norske pasientpopulasjon som kan få Dymista på blå resept innenfor søkt indikasjon.

Vi er også enige i valg av intervensjon og komparator, se avsnitt 2.2.1.

Når det gjelder utfallsmålene så er TNSS og TOSS relevante verktøy for måling av behandlingseffekt ved allergisk rhinitt, og derfor relevante endepunkter for å måle effekt av

behandlingen. Legemiddelverket mener søker sin begrunnelse for valg av disse utfallsmålene som utgangspunkt for mappingen fremfor RQLQ er tilstrekkelig. Men det er et problem at studiene ikke inkluderte generiske livskvalitetsmål, og at søker ikke har klart å finne slike data i andre studier heller (se avsnitt 3.4.3).

3.4.2 Modellstruktur

Etter endringer som følge av klokkestopp så er modellen blitt oversiktlig og transparent. Den er grei å forstå og derfor lett å gjøre endringer i. *Modellen er etter Legemiddelverkets syn god nok for å beregne den inkrementelle kostnadseffektiviteten av behandling med Dymista sammenlignet med komparator.*

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Det er flere svakheter i helsenyttedataene som medfører økt usikkerhet i resultatene. Mapping er i seg selv en kilde til usikkerhet og er et dårligere alternativ enn å måle nytteverdier direkte.

Etter klokkestopp fra Legemiddelverket viste søker at det ikke var tilgjengelig alternative kilder til nytteverdier. Løsningen ble derfor å mappe dataene, og da er det gunstig dersom man kan finne publiserte validerte algoritmer og/eller data som kan benyttes til validering. Dette var heller ikke tilgjengelig og søker har derfor selv utarbeidet mapping-algoritmen.

Mappingen er gjort i henhold til anbefalt praksis (25, 26) og metoden er solid. Likevel er det klart at sammenhengen mellom de sykdomsspesifikke målene og EQ-5D er svak. OLS-modellen søker har argumentert for at har best forklaringssevne er derfor ikke spesielt god, men den er best av mange ikke spesielt gode.

Samtidig viser studie-data en forskjell i sykdomsspesifikke mål, og at søker finner en liten forskjell i EQ-5D virker derfor ikke urimelig. Modellen forklarer kun en del av variasjonen, men samtidig ser den ut til å underestimere verdiene i det området flertallet av pasientene vil være.

Legemiddelverket mener søkers tilnærming innfører betydelig usikkerhet i resultatene. Data som er skaffet til veie ved direkte å måle livskvalitet er i utgangspunktet alltid bedre enn data skaffet gjennom mapping. Søker har likevel godtgjort at dette har vært eneste mulighet for å skaffe dataene og metoden de har benyttet er god. Legemiddelverket mener derfor totalt sett at helsenyttedataene kan benyttes, men det er viktig å vurdere effekten av endringer i livskvalitet på resultatene i sensitivitetsanalyser.

Som beskrevet i avsnitt 1.2 så har kombinasjonsbehandling med lokale glukokortikoider og perorale antihistaminer eller leukotrien reseptorantagonister ikke vist seg å være mer effektiv enn monoterapi med lokale glukokortikoider. Dette er likevel kombinasjoner som

ofte benyttes i følge litteratur, og i følge klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, for pasienter med moderat til alvorlig allergisk rhinitt hvor symptomlindring ikke oppnås med lokale glukokortikoider alene.

Legemiddelverket mener derfor det er rimelig at effektdata for perorale antihistaminer er satt til null, men at kostnadene for disse likevel inkluderes.

Søkers analyse av PAR der effekten arbitrært er satt 30 % lavere enn for SAR er også usikker.

Legemiddelverket mener likevel at søker har sannsynliggjort forutsetningen. Dette er ikke avgjørende for resultatene og kan alternativt ses på som en sensitivitetsanalyse.

3.4.4 Kostnadsdata

Bortsett fra for mometason som snart vil trolig få trinnpris så mener Legemiddelverket at kostnadene som er lagt til grunn for legemidler og legebesøk er rimelige.

Søker har også levert en del beregninger av indirekte kostnader/ produksjonsvirkninger. Legemiddelverket mener det er flere svakheter i disse beregningene. For det første baserer de seg på mappede data for å beregne forskjell mellom gruppene, disse er i utgangspunktet usikre. Videre er forutsetningen om at en vunnet QALH gir én times reduksjon i produksjonstap ikke rimelig. Dette vil etter Legemiddelverkets syn avhenge av den underliggende tilstanden og derfor er det ikke uten videre mulig å regne seg videre til produksjonsvirkninger på denne måten. Legemiddelverket ønsker seg normalt data som kan vise redusert produksjon eller sykefravær som skyldes sykdommen og det er ikke benyttet her. Søker har levert referanser for å understøtte at allergisk rhinitt medfører et produktivitetstap og dette mener vi er rimelig. Noe effekt på produksjonen tror vi derfor at Dymista kan ha, men hvor mye og hvordan forskjellen til komparator er mener vi søker ikke har levert nok data til at vi kan mene noe mer om. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke legge noe vekt på resultatene der produksjonsvirkninger er inkludert.

3.4.5 Resultater av analysen

Resultatene av analysen er hovedsakelig avhengig av utfallet av mappingen. De kliniske data som ligger til grunn for mappingen viser en forskjell i effekt og mappingen er godt gjennomført. Resultatene er under det Legemiddelverket normalt anser som kostnadseffektivt. Legemiddelverket mener likevel at betydelig usikkerhet i mappingen gjør at resultatene blir usikre sammenlignet med om man hadde benyttet direkte innhentede nyttevekter. Det er derfor avgjørende at resultatene undersøkes nærmere i sensitivitetsberegningene.

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Sensitivitetsberegningene søker har gjort er rimelige. Det er både levert enveissensitivitetsanalyser og probabilistiske sensitivitetsanalyser.

Legemiddelverket mener analysene som er utført er tilstrekkelige og de viser at modellens resultater selv med konservative anslag på variablene fortsatt er under det Legemiddelverket normalt anser som kostnadseffektivt.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Mometason vil trolig få trinnpris og Legemiddelverket har derfor undersøkt hva resultatene i base case-scenariot blir dersom prisen på mometason reduseres med hhv. 50 % og 80 %. IKER øker da til 106 442 NOK ved 50 % prisreduksjon og til 127 067 NOK ved 80 % prisreduksjon. I den mest konservative sensitivetsanalysen der kun legemiddelkostnader inngår og QALY reduseres med 30 % så er IKER 196 583 NOK.

Legemiddelverket mener at andelsmessig er dette store økninger, men resultatene er fortsatt innenfor det vi normalt anser som kostnadseffektivt.

3.6 Oppsummering

Søker har gjort CUA-analyser der Dymista er sammenlignet med flutikasonpropionat neseppray i kombinasjon med peroralt antihistamin og med mometason neseppray i kombinasjon med peroralt antihistamin. Kostnadene som inngår er legemiddelkostnader og kostnader ved legebesøk. Scenarioanalyser med produksjonsvirkninger inkludert er også levert, men Legemiddelverket har ikke lagt vekt på disse. Søker har ikke hatt tilgang på nytteverdier i et generisk livskvalitetsmål og har derfor valgt å mappe resultatene fra MP4001 til EQ-5D. I tillegg er analysens usikkerhet undersøkt i sensitivetsanalyser.

Legemiddelverket mener kostnadene som er benyttet i hovedsak er riktige, og at analysen totalt sett virker rimelig.

Legemiddelverket mener at det er en svakhet at det ikke er tilgjengelig data for helsenytte og at det derfor har vært nødvendig med mapping for å kunne gjøre en tilfredsstillende helseøkonomisk analyse.

Mappingen er gjort grundig og i henhold til dagens standard, men dette bidrar likevel til økt usikkerhet i resultatene.

Usikkerheten i analysen er undersøkt i sensitivetsanalyser der EQ-5D-verdiene reduseres med 30 %, og da er resultatene i analysen fortsatt under det som normalt anses å være kostnadseffektivt.

Legemiddelverket mener derfor at det faglige kriteriet for kostnadseffektivitet er tilfredsstillt tross usikkerheten.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Allergisk rhinitt anses generelt for å være en mild sykdom, men en del pasienter har komorbide tilstander, som for eksempel astma, som kan forverres av sykdommen. En del

pasienter opplever betydelig ubehag og plager med nedsatt livskvalitet som følge og sykdommen for enkelte anses derfor som alvorlig.

Dymista sin indikasjon omfatter kun bruken hos pasienter med moderat til alvorlig allergisk rhinitt. Bruken av legemidlet vil derfor begrenses til den delen av pasientgruppen som har de alvorligste allergiplagene.

Legemiddelverket vurderer at legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer er oppfylt.

Allergisk rhinitt er en kronisk tilstand som i endel tilfeller krever langvarig behandling, mens i andre tilfeller kun krever behandling i perioder.

Legemiddelverket vurderer at legemiddelforskriftens krav til langvarig behandling er oppfylt.

Legemiddelverket anser de innsendte effektdata som relevante i henhold til PICO. Pasientpopulasjon i studien er i tråd med den populasjonen som forventes å kunne få Dymista på blåresept. Intervensjonen Dymista er i henhold til godkjent dosering og forventet bruk i pasientpopulasjonen. Etter klokkestopp er det benyttet to komparatorer:

- flutikasonpropionat nesesepray i kombinasjon med peroralt antihistamin.
- mometason nesesepray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

Studiene som er innsendt har etter Legemiddelverkets syn benyttet relevante endepunkter for å måle effekt av behandlingene. Legemiddelverket anser derfor at innsendt klinisk dokumentasjon i hht PICO er relevant.

Søker har levert en oversiktlig kostnadseffektivitetsanalyse (CUA) i Excel. Det er en deterministisk modell som tar utgangspunkt i studiedata fra MP4001. Utfallsmålet i MP4001 er de sykdomsspesifikke instrumentene TNSS og TOSS. Søker har derfor utarbeidet en algoritme for å mappe TNSS og TOSS til EQ-5D. I base-case er det kun livskvalitet og kostnader til legemidler og legebesøk som inngår i beregningen av den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER).

For SAR beregnes kostnadseffektivitetsratioene til å være:

73 586 NOK versus flutikasonpropionat nesesepray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

72 068 NOK versus mometason nesesepray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

For PAR beregnes kostnadseffektivitetsratioene til å være:

124 017 NOK versus flutikasonpropionat nesesepray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

119 119 NOK versus mometason nesesepray i kombinasjon med peroralt antihistamin.

Legemiddelverket mener kostnadene som er benyttet i hovedsak er riktige, og at analysen totalt sett virker rimelig.

Legemiddelverket mener at det er en svakhet at det ikke er tilgjengelig data for helsenytte og at det derfor har vært nødvendig med mapping for å kunne gjøre en tilfredsstillende helseøkonomisk analyse.

Mappingen er gjort grundig og i henhold til dagens standard, men dette bidrar likevel til økt usikkerhet i resultatene.

Usikkerheten i analysen er undersøkt i sensitivitetsanalyser og resultatene er fortsatt under det som normalt anses å være kostnadseffektivt.

Legemiddelverket mener at det faglige kriteriet for kostnadseffektivitet er tilfredsstillt tross usikkerheten.

Dymista oppfyller derfor de faglige kravene i legemiddelforskriften og er refusjonsverdig.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har levert en budsjettanalyse for å vise hva konsekvensen av å innvilge Dymista generell refusjon vil være for Folketrygdens legemiddelbudsjett.

Potensiell populasjon

Søker har hentet antall pasienter som benytter INCS og INAH fra Reseptregisteret fra 2011 (27) der barn under 12 år er ekskludert. Antall som benytter INCS var da 265 705 pasienter og INAH 26 095. Disse er det antatt at er den populasjonen som har moderat til alvorlig AR, men INAH vil både brukes av noen med mild AR og andre i kombinasjon med INCS. Derfor antas det kun at 10 % av de som brukes INAH er relevante. Videre antar de at det kun er den andelen som ikke har tilstrekkelig effekt av behandlingen som er aktuelle for behandling med Dymista. Denne andelen er hentet fra Hampel (28) og er satt til 60 %. Tabellen under viser andel pasienter som potensielt kan behandles med Dymista. Søker har antatt at denne populasjonen er stabil og har derfor ikke lagt inn noen forventet vekst i markedet i femårsperioden.

Tabell 5: Pasientandeler i markedet

	Dymista	Fluticasone	Mometasone	Budesonide	Fluticasone furoate	Triamcinolone	POAH	INAH
Number of patients ≥12 years, per drug (n)	265 705	21 862	138 366	31 244	65 795	8 438	159 423	26 095
Number of patients ≥12 years with moderate to severe (mo/se) AR, per drug (n)	265 705	21 862	138 366	31 244	65 795	8 438	159 423	2610
No of mo/se patients ≥12 years where monotherapy with INSC or INAH is insufficient, per drug (n)	159 423	13 117	83 020	18 746	39 477	5 063	95 654	1566

Priser / DDD-beregning

Legemiddelkostnaden per pasient per år er beregnet ved å ta utgangspunkt i antall DDD'er, antall pasienter og verdi av salget. Dette gir en kostnad per DDD, en DDD per pasient per år, og til sammen gjør dette det mulig å beregne en kostnad per pasient per år. Mometason vil trolig snart få trinnpris og det er derfor lagt inn en prisreduksjon på 50 %. Dette er gjort ved å halvere salget søker har anslått i utgangspunktet fra Reseptregisteret (27).

Scenario der Dymista innvilges refusjon**Fortrengning/Markedsandel**

Søker har gjort anslag på markedsandelene de vil få i løpet av en fem-års periode. I det femte året (2018) antar de å ende opp med hhv. 40 % av INCS-/POAH-markedet og 10 % av INAH-markedet. Det er ikke skilt på preparater her slik at alle fortrenses i samme grad. Årlig fortrengning av de øvrige legemidlenes andeler er vist i tabell 8 under.

Tabell 6: Fortrengning dersom Dymista innvilges refusjon

	Dymista	Fluticasone	Mometasone	Budesonide	Fluticasone furoate	Triamcinolon e	POAH	INAH
Market loss	2014	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %	2 %
	2015	15 %	15 %	15 %	15 %	15 %	15 %	5 %
	2016	25 %	25 %	25 %	25 %	25 %	25 %	7 %
	2017	32 %	32 %	32 %	32 %	32 %	32 %	8 %
	2018	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	40 %	10 %

Med pasientandelene og fortrengningen over beregnes salget av Dymista som i tabellen under.

Tabell 7: Pasientfordeling dersom Dymista innvilges refusjon

	Dymista	Fluticasone	Mometasone	Budesonide	Fluticasone furoate	Triamcinolon e	POAH	INAH	
Number of patients	2014	12 785	12 068	76 378	17 247	36 319	4 658	88 001	1 534
	2015	23 992	11 150	70 567	15 934	33 555	4 303	81 306	1 487
	2016	39 965	9 838	62 265	14 060	29 608	3 797	71 740	1 456
	2017	51 141	8 920	56 453	12 748	26 844	3 443	65 045	1 440
	2018	63 926	7 870	49 812	11 248	23 686	3 038	57 392	1 409

Med dette utgangspunktet har søker beregnet at Dymista vil selge for vel 54 millioner NOK i 2018 og totalt blir budsjettet for hele gruppen på vel 85 millioner. Salget dersom Dymista innvilges refusjon er vist i tabellen under.

Tabell 8: Salg dersom Dymista innvilges refusjon

	Dymista	Fluticasone	Mometasone	Budesonide	Fluticasone furoate	Triamcinolon e	POAH	INAH	Totalt	
Drug costs in mo/se patie	2014	10 903 019	5 040 033	14 658 723	6 589 657	9 845 379	1 936 110	9 225 874	419 891	58 618 686
	2015	20 459 851	4 656 553	13 543 385	6 088 270	9 096 274	1 788 797	8 523 905	407 038	64 564 073
	2016	34 081 949	4 108 723	11 950 046	5 372 003	8 026 124	1 578 350	7 521 093	398 468	73 036 756
	2017	43 612 076	3 725 242	10 834 708	4 870 616	7 277 019	1 431 037	6 819 124	394 184	78 964 007
	2018	54 515 095	3 286 978	9 560 037	4 297 602	6 420 899	1 262 680	6 016 874	385 614	85 745 781

Scenario der Dymista ikke innvilges refusjon

Individuell refusjon har søker antatt at ikke vil være aktuelt, selv etter forespørsel fra Legemiddelverket. Budsjettanalysen vises derfor først med søkers antagelse, og deretter hva som skjer i tilfelle det likevel blir salg på individuell refusjon. Markedsandelen til Dymista er null i søkers antagelse, og markedet fordeler seg derfor som i tabellen under.

Tabell 9: Pasientfordeling dersom Dymista ikke innvilges refusjon

	Dymista	Fluticasone	Mometasone	Budesonide	Fluticasone furoate	Triamcinolone	POAH	INAH
No of mo/se patients ≥12 years where monotherapy with INSC or INAH is insufficient, per drug (n)	0	13 117	83 020	18 746	39 477	5 063	95 654	1566

Dette gir et salg som i tabell 10 under dersom Dymista ikke innvilges refusjon.

Tabell 10: Salg dersom Dymista ikke innvilges refusjon

	Dymista	Fluticasone	Mometasone	Budesonide	Fluticasone	Triamcinolone	POAH	INAH	Totalt	
Drug costs in mo/se patients where mor	2014	0	5 478 297	15 933 394	7 162 671	10 701 499	2 104 467	10 028 124	428 461	51 836 912
	2015	0	5 478 297	15 933 394	7 162 671	10 701 499	2 104 467	10 028 124	428 461	51 836 912
	2016	0	5 478 297	15 933 394	7 162 671	10 701 499	2 104 467	10 028 124	428 461	51 836 912
	2017	0	5 478 297	15 933 394	7 162 671	10 701 499	2 104 467	10 028 124	428 461	51 836 912
	2018	0	5 478 297	15 933 394	7 162 671	10 701 499	2 104 467	10 028 124	428 461	51 836 912

Netto budsjettvirkninger med alle antagelsene over blir da:

Tabell 11: Budsjettvirkninger

	Total
Net difference (NOK)	2014 6 781 774
	2015 12 727 160
	2016 21 199 843
	2017 27 127 095
	2018 33 908 868

Søker har antatt et ytterligere salg på 5 % utenfor indikasjon, dette kommer i tillegg. Videre er egenandelen satt til 10 % slik Legemiddelverket normalt ønsker at gjøres i budsjettanalyser. Dette gir sammen en netto budsjett-virkning på litt over 32 millioner NOK.

Dersom fortregningen er noe lavere enn antatt av søker slik at tabell 6 er redusert med 25 %, altså hhv. 30 % og 7,5 %, så gir det en budsjettvirkning på vel 24 millioner NOK.

Eventuelt salg av Dymista på individuell refusjon er et salg som er mulig å trekke fra i budsjettberegningene. Dersom Dymista i tillegg selges på individuell refusjon, og dette utgjør 20 % av fortregningen dersom generell refusjon innvilges (hhv. 30 % og 7,5 %) så reduserer dette budsjettberegningene ytterligere med litt over 8 millioner NOK.

Det er mye usikkerhet i budsjettberegningene. Søker har beregnet en budsjettvirkning på mellom 20 og 30 millioner. Med en forutsetning om trinnpris for mometason og ellers med mer optimistiske anslag enn søkers ser det klart ut til at budsjettvirkningene blir over 5 millioner NOK i år fem. Dette betyr at konsekvensen av å innvilge Dymista generell refusjon for Folketrygdens legemiddelbudsjett er over bagatellgrensen.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med azelastinhydroklorid og flutikasonpropionat (Dymista) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 31-10-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Fredrik R. Holmboe
Saksbehandler

REFERANSER

1. (NEL) NI. Allergisk rhinitt. Available from: <http://legehandboka.no/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/nese-og-bihuler/allergisk-rhinitt-hoysnue-3504.html>.
2. legemiddelhandbok N. T9.1.1 Allergisk rhinitt. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Ballergisk+%2Brhinitt/13996>.
3. Lakemedelsverket. Behandling av allergisk rinit - Bakgrunnsdokumentation. Available from: http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommandationer/bakg_dok/allergiskrinit_bakgrund.pdf.
4. Allergiforbund NA-o. Fakta om allergi. 24.10.2006 [updated 28.08.2013]; Available from: <http://www.naaf.no/allergi/Nyttig-a-vite-om-allerg/>.
5. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(2):259-67. Epub 2004/02/28.
6. legemiddelverk S. Personlig kommunikasjon med klinikere. 2013.
7. Navarro A, Valero A, Rosales M, Mullol J. 4 Clinical Use of Oral Antihistamines and Intranasal Corticosteroids in Patients With Allergic Rhinitis. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2011;21(5):363.
8. Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;8(1):7. Epub 2012/06/05.
9. legemiddelverk S. Preparatomtale Dymista. 2013.
10. Barnes ML, Ward JH, Fardon TC, Lipworth BJ. Effects of levocetirizine as add-on therapy to fluticasone in seasonal allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2006;36(5):676-84. Epub 2006/05/03.
11. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(18):1934-44. Epub 2005/11/04.
12. MP4001. Randomised, double-blind, parallel trial of MP29-02 Nasal Spray compared to Placebo, Astelin® Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis (SAR).
13. MP4002. Randomised, double-blind trial of MP29-02 Nasal Spray compared to Placebo, AZE Nasal Spray, and FP Nasal Spray in the Treatment of Patients with SAR.
14. MP4004. Randomised, double-blind trial of MP29-02 Nasal Spray compared to Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Patients with SAR.
15. MP4006. Randomised, double-blind trial of MP29-02 Nasal Spray compared to Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Patients with SAR.
16. Meta-analysis on efficacy across Studies MP4002, MP4004 and MP4006.

17. MP4000. Active-Controlled Trial of the Safety and Tolerability of MP29-02 in Subjects with Chronic Allergic or Nonallergic Rhinitis.
18. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292-300. Epub 2008/09/11.
19. Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *The Journal of laryngology and otology*. 2003;117(11):843-5. Epub 2003/12/13.
20. FDA. Guidance for Industry Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products. 2000.
21. Juniper E, Guyatt G. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1991;21(1):77.
22. Rodrigo G, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(2):160-70.
23. legemiddelverk S. Legemiddelsøk. 2013 [cited 2013 20. okt]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Sider/default.aspx>.
24. legeförening Dn. Normaltariff for privat allmennpraksis. 2012-2013.
25. Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare*: Oxford University Press; 2010.
26. DSU. NICE DSU Technical support document 10: The use of mapping methods to estimate health state utility values. 2011.
27. Folkehelseinstituttet. Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). 2011; Available from: <http://reseptregisteret.no/>.
28. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(2):168-73. Epub 2010/08/03.