



Almirall Nordic ApS  
Strandveien 102 B  
DK-2900 Hellerup

<b>Deres ref.:</b> Mette Lange	<b>Dato:</b> 18.12.2012	<b>Vår ref.:</b> 12/07600-6	<b>Seksjon/saksbehandler:</b> Seksjon for legemiddelrefusjon/ Erik Sagdal
-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------	---

## REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 29-06-2012 om forhåndsgodkjent refusjon av Eklira (aclidinium bromid) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er Eklira (aclidinium bromid) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> (tekst)						
Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS (FEV1 mindre eller lik 65 % av forventet verdi).						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		<b>ICPC</b>			<b>ICD</b>	
<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>		<b>Vilkår</b>	<b>Kode</b>	<b>Tekst</b>	<b>Vilkår</b>
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom		90	J43	Emfysem	90
				J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	90
<u>Vilkår:</u>						
90	Refusjon ytes kun til pasienter med etablert KOLS. - Diagnosen må være verifisert ved spirometri. - Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.					

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 112056, 054974

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*



Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22.

<b>Eklira Genuair</b>		
	<i>PPP (NOK)</i>	<i>PSP incl. VAT (NOK)</i>
Eklira Genuair (1 inhaler with 60 unit doses -30 days of treatment)	267.04	382.20
Eklira Genuair (3 inhaler with each 180 unit doses -90 days of treatment)	801.12	1076.50

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for aclidinium bromid (Eklira) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-01-2013. 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.

### Behandling med Eklira

Eklira er indisert ved behov for varig bronkodilasjonsbehandling av symptomer på kols (kronisk obstruktiv lungesykdom) hos voksne pasienter. Eklira er en LAMA (long-acting muscarinic antagonist) og anbefalt dosering er 322 mikrogram to ganger daglig. Kols kjennetegnes blant annet av symptomer som kronisk hoste, dyspne og redusert lungefunksjon som igjen kan føre til utmattelse, depresjon og redusert almenntilstand. I følge WHO var kols den 5. største årsaken til død i 2002 (WHO, 2007). I følge tall fra Helsedirektoratet estimeres pasientpopulasjonen med kols til å være 250 000 – 300 000 pasienter i Norge. Behandling av kols kan bremse utvikling av sykdommen, selv om sykdommen ikke kan helbredes.

*Legemiddelverket anser de faglige kriteriene om sykdommens alvorlighet og langvarighet som oppfylte.*

### Klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen av Eklira er basert på 4 studier; ACCORD I (Kerwin 2012), ATTAIN (Jones 2012), LAS36 og LAS 35. ACCORD I og ATTAIN inkluderte voksne pasienter (henholdsvis 561 og 828 pasienter) med klinisk diagnostisert KOLS som var over



40 år og hadde en historie med røyking på minst 10 pakke-år, hadde en FEV1-verdi på minst 30 % og mindre enn 80 % av antatt verdi og en FEV1/FVC-ratio på mindre enn 70 %. Pasientpopulasjonen synes relevant.

Eklira fikk markedsføringstillatelse basert primært på effektdata fra ATTAIn studien og ACCORD studien. Disse viste klinisk relevant forbedring i bronkodilatasjon, åndenød og sykdomsspesifikk helsestatus som St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved 12 og 24 uker. Eklira gav en signifikant reduksjon i årlige eksaserbasjonsrater og bruk av tilleggsmedisin ved 24 uker sammenlignet med placebo. Resultater fra 1 års forlengelsesstudier indikerte at effekter av Eklira i forhold til FEV1-verdier observert ved 12 og 24 uker fortsatt var vedlikeholdt ved 64 uker.

Etter inhalering blir aclidinium raskt hydrolysert i plasma til inaktive metabolitter, noe som resulterer i lav systemisk konsentrasjon, og således redusert risiko for antikolinerge bivirkninger (Jones 2012, Kerwin 2012). De vanligste bivirkningene var hodepine og nasofaryngitt. Tørr munn, en kjent antikolinerg bivirkning, var rapportert av kun 0,8 % av pasientene, sammenlignet med 0,6 % for placebo. Data fra 1 års forlengelsesstudier viste at Eklira var godt tolerert med en sikkerhetsprofil sammenlignet med placebo.

*Legemiddelverket anser at legemidlet har en godt dokumentert klinisk effekt for gjeldende indikasjon hos relevant pasientpopulasjon.*

#### Helseøkonomisk analyse

Almirall Aps leverte en kostnadsminimeringsanalyse med Spiriva (tiotropium bromid) som komparator. Spiriva (tiotropium bromid) er den eneste andre LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) godkjent på det norske markedet. Det synes derfor sannsynlig at det legemidlet som blir erstattet ved en innvilgelse av refusjon for Eklira, er Spiriva.

Legemiddelverket er derfor enig i valg av komparator.

Som bakgrunn for en kostnadsminimeringsanalyse har søker følgende dokumentasjon:

- En direkte sammenlignende studie som sammenligner Aclidinium 400 mikrogram, Tiotropium 18 mikrogram og placebo (Fuhr 2012). Studien hadde 30 deltagere hvorav 27 fullførte studien. Studien var en dobbeltblindet, dobbel dummy crossover studie for pasienter med moderat til alvorlig KOLS. Studien viser at aclidinium har tilsvarende effekt som tiotropium i 24 timers bronkodilatasjon.
- En nettverksmetaanalyse som sammenligner aclidinium bromid 400 mikrogram med tiotropium 18 mikrogram og 5 mikrogram (Bouwmeester 2012). Analysen inkluderer 21 randomiserte kontrollerte studier som alle hadde placebo som kontroll. Relevante effektmål ble målt ved uke 12 og 24 og inkluderte blant annet FEV1, SGRQ og eksaserbasjoner. Studiene ble analysert samtidig ved å bruke en bayesiansk nettverkmetaanalyse. Analysen konkluderer med at aclidinium og tiotropium har sammenlignbar effekt for samtlige utfallsmål.
- På The British Thoracic Society Winter Meeting, 5.-7. Desember 2012, ble foreløpige resultater fra en studie kalt «Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide 400 µg Compared to Placebo and to Tiotropium Bromide in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)» presentert. Disse resultatene er foreløpig ikke publisert, men peker i samme retning som den



første sammenlignende studien. Fordelen med denne studien er at den er større, og inkluderer 414 pasienter.

Med bakgrunn i disse punktene finner Legemiddelverket at en kostnadsminimeringsanalyse med Spiriva som komparator er en fornuftig tilnærming i vurderingen av Ekliras kostnadseffektivitet.

Eklira tilbys til priser som ligger under den daglige behandlingsprisen med Spiriva.

Daily cost of medicine (PSP inclusive of VAT)	Average*	Branded**	30 pack	90 pack
Daily cost of Spiriva Handihaler	13,50	13,58	13,87	12,87
Daily cost of Spiriva respimat	14,22	14,22	14,22	14,22
Daily cost of Eklira	12,35	12,35	12,74	11,96
Daily savings when using Eklira instead of Spiriva handihaler	1,15	1,23	1,13	0,91
Daily savings when using Eklira instead of Spiriva respimat	1,87	1,87	1,48	2,26

\* average of all available products in Norway; \*\* average of boehringer ingelheim Spiriva Handihaler vs. Almirall Eklira

Almirall viser også til en studie som sammenligner pasienttilfredshet ved ulike inhalatorer brukt i behandling av KOLS. Denne viser at Eklira skårer best på både overall inhaler success og overall satisfaction ration (Hass 2010).

*Med bakgrunn i dokumentasjonen som sammenligner aclidinium bromid med tiotropium, og de tilbudte priser for aclidinium, finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at aclidinium er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Legemiddelverket mener derfor at det faglige kravet om at behandlingseffekten av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til kostnadene ved bruk av legemidlet, er oppfylt. Da søker kun fremlegger dokumentasjon som viser kostnadseffektivitet for samme indikasjon som Spiriva alt har refusjon, gis refusjon for Eklira også kun til denne indikasjonen, som vist innledningsvis. Refusjonsberettiget bruk er derfor en innskrenkning i forhold til Ekliras indikasjon.*

#### Budsjettmessige konsekvenser

Da aclidinium representerer et kostnadsbesparende alternativ innen terapiområdet, vil folketrygdens utgifter reduseres. Firmaet har gjort estimater som viser at dette totalt kan gi en innsparing på 1,2 millioner NOK i 2016. Legemiddelverket har ikke gjort egne budsjettmessige beregninger da de innsendte estimatene virker realistiske.

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, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.



18.12.2012

12/07600-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Erik Sagdal

side 5 av 7

### **Klage**

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

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 07-07-2012. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 125 dager angående refusjonssøknaden.

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider:  
[www.legemiddelverket.no](http://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."*

Begrepet forretningshemmelighet er ikke definert nærmere. I Ot. prp. nr. 70 (1991-92) side 39 er ikke bestemmelsen nærmere kommentert ut over at det vises til at den svarer til taushetspliktsbestemmelsen i § 45 i den tidligere lov 20. juni 1964 nr. 5 om legemidler og gifter m.v. Forarbeidene til den tidligere loven gir heller ikke særlig veiledning om bestemmelsens rekkevidde, jf. Ot.prp.nr. 28 (1963-64) side 20 og Innstilling II fra Komiteen til revisjon av apoteklovgivningen m.v. side 46.

Justisdepartementets lovavdeling har med hensyn til vår taushetspliktbestemmelse uttalt følgende:

*"Selv om det i taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven § 30 siste punktum uttrykkelig er bestemt at forvaltningsloven §§ 13-13 e ikke gjelder og legemiddeloven § 30 er annerledes formulert enn taushetspliktsbestemmelsen i forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2, antar vi at taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven bør tolkes i overensstemmelse med den korresponderende bestemmelsen i forvaltningsloven. Det gjelder dermed etter vår oppfatning også i forhold til legemiddeloven § 30 et krav om at det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysninger om drifts- og forretningsforhold for at slike opplysninger skal være undergitt taushetsplikt Dette innebærer at opplysninger om drifts- og forretningsforhold ikke vil være taushetsbelagte etter legemiddeloven § 30 selv om opplysningene ikke er kjent utenfor vedkommende foretak dersom det ikke vil kunne føre til økonomisk tap eller redusert gevinst for foretaket at opplysningene røpes, enten direkte eller ved at konkurrenter utnytter opplysningene. Dette synes også å følge av begrepet "hemmelighet" i § 30. Det er neppe en naturlig forståelse av ordet å forstå det slik at det omfatter alt som ikke de facto er kjent utenfor vedkommende*



*foretak. Begrepet må kvalifiseres til å omfatte bare det som av hensyn til drifts- og forretningsinteresser ikke bør bli kjent.*

*Vi nevner ellers at allmenne hensyn kan tilsi at opplysninger som det er av konkurransemessig betydning å hemmeligholde likevel ikke er taushetsbelagte. Dette vil særlig kunne være aktuelt hvis det er tale om opplysninger som avdekker kritikkverdige forhold som kan skade foretakets stilling gjennom negative reaksjoner i markedet."*

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.

*Dette dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.*

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Ivar Vollset (e.f.)  
assisterende direktør

Elisabeth Bryn  
Avdelingsdirektør

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde  
Vedlegg: Klageskjema



### Referanser

Bouwmeester W, Karabis A, Comparative efficacy of acclidinium bromide versus tiotropium 5 and 18 mcg for chronic obstructive pulmonary disease – a network meta-analysis, Mapi consultancy, 5 th June 2012

Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, et al. Efficacy of acclidinium bromide 400 µg BID compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD. *Chest*. 2012; 141(3):745-752

Hass C, Engdahl K, Albert W, et al. Patient preferences and perceived ease of use in inhaler features: Genuair vs other inhalers. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada, 30 October-4 November, 2010.

Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for diagnostisering og oppfølging av personer med kols. 2012

Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Garcia Gil E Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012 Mar 22. [Epub ahead of print]

Kerwin E, D'Urzo A, Gelb A, Lakkis H, Gil E, Caracta C. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012; 9:1-12

WHO, Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach, World Health Organization 2007. World Health Organization (WHO). Available from: URL:

<http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>