

NOVARTIS NORGE AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

Deres ref.: [REDACTED] **Dato:** 01.03.2021 **Vår ref.:** 20/07279-12 **Saksbehandler:** Carlos Vidal

ENDRING AV REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Legemiddelverkets refusjonsvedtak av 02-12-2020 om forhåndsgodkjent refusjon av indakaterol/glykopyrtronium/mometason (Enerzair) og forvaltningslovens § 35 om omgjøring av vedtak uten klage. Refusjonsprisen for indakaterol/glykopyrtronium/mometason (Enerzair) er endret i vedtaket.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er indakaterol/glykopyrtronium/mometason (Enerzair) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>							
Vedlikeholdsbehandling ved astma, i henhold til preparatomtale.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
		ICPC				ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst		Vilkår
R96	Astma		-	J45	Astma		-
<u>Vilkår:</u> -							

Vedtaket gjelder følgende varenumre: 498726, 580713 og 398265

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo
post@legemiddelverket.no
legemiddelverket.no

Brevstiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00
Kto.: 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122



Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Refusjonspris
498726	114/46/136 mcg	30 (+ sensor)	554,18	742,83	742,83
580713	114/46/136 mcg	30	554,18	742,83	742,83
398265	114/46/136 mcg	90	1 594,05	2 068,66	2 068,66

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnekostnaden for indakaterol/glykopyrrolonium/mometason (Enerzair) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativene salmeterolxinafoat/flutikasonpropionat (Seretide) i kombinasjon med tiotropiumbromid (Spiriva) med et skjønnsmessig påslag for enklere administrering (1 inhalator vs. 2 inhalatorer) og dosering (1 dose daglig vs. 2 doser daglig). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativene, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-03-2021. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Novartis Norge AS har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for indakaterolacetat (IND)/glykopyrroloniumbromid (GLY)/mometasonfuroat (MF) (Enerzair Breezhaler) til vedlikeholdsbehandling av astma hos voksne pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med vedlikeholdsbehandling med kombinasjon av en langtidsvirkende beta2-agonist og høydose inhalert kortikosteroid som har opplevd én eller flere astmaeksaserbasjoner det siste året. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet (1).

Enerzair er et inhalasjonspreparat som inneholder en kombinasjon av virkestoffene IND (en langtidsvirkende beta2-agonist; LABA), GLY (en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist; LAMA) og MF (et inhalert kortikosteroid; ICS). Enerzair inneholder IND 114 µg, GLY 46 µg og MF 136 µg i pulverform (kapsler med inhalasjonspulver) og doseres 1 gang daglig ved bruk av medfølgende inhalator. Preparatet fås i pakninger med og uten en elektronisk sensor som kan festes til bunnen av inhalatoren. Sensor og tilhørende applikasjon har til hensikt å støtte pasienter i bruk av inhalator og sende brukerinformasjon til smarttelefon eller annen mobil enhet.

Enerzair er første faste trippelkombinasjon til behandling av astma. Det forventes at Enerzair vil erstatte bruk av eksisterende løse kombinasjoner av ICS/LABA + LAMA. Legemiddelverket vurderer at Seretide + Spiriva er å anse som den mest relevante komparatoren for Enerzair da det er disse som er mest brukt av hhv. ICS/LABA og LAMA ved behandling astma, uavhengig av GINA trinn (2).

Effektdokumentasjon

Effekten av Enerzair hos pasienter med astma er undersøkt i en fase IIIb studie (ARGON) og en pivotal fase III studie (IRIDIUM). Begge studiene inkluderte astmapasienter ≥ 18 år som ikke var

tilstrekkelig kontrollert på medium- eller høydose LABA/ICS. Resultatene fra studiene er oppsummert under.

ARGON-studien (3)

ARGON var en multisenter, åpen, randomisert, kontrollert non-inferiority fase IIIb studie med en varighet på 24 uker. Studien ble designet for å vise at effekten av enten begge styrkene (medium- og høydose) av Enerzair eller minst én av dem ikke er dårligere enn løs kombinasjon av Seretide og Spiriva. Etter en 1-ukes screening periode og en 2-ukers åpen run-in periode ble 1 426 pasienter randomisert (1:1:1) til behandling med Enerzair 136/46/68 µg 1 gang daglig, Enerzair 114/46/136 µg 1 gang daglig eller løs kombinasjon av Seretide 50/500 µg 2 ganger daglig og Spiriva 5 µg 1 gang daglig. Pasienter fikk fortsette på behandling med monoklonale antistoffer, orale kortikosteroider, leukotrienreseptorantagonister og teofyllin dersom bruken av disse var stabil i forkant av screening. Pasienter ble stratifisert basert på ICS-styrke og region. 65 (4,6 %) pasienter avsluttet behandling før studieperiodens slutt.

Primært endepunkt i studien var endring fra baseline til uke 24 i total AQLQ¹-skår. Sekundære endepunkter inkluderte andel pasienter som opplevde en klinisk meningsfull forbedring i total AQLQ-skår (i.e. $\Delta \geq 0,5$), total ACQ-7²-skår, FEV₁³ ved uke 24, PEF⁴-målinger over 24 uker og rate av eksaserbasjoner og bivirkninger.

Pasientkarakteristika ved baseline var sammenlignbare og godt balanserte (i.e. demografi, lungefunksjon, symptomer, astma-relatert livskvalitet) mellom pasientpopulasjonene i behandlingsarmene (Enerzair 114/46/68 µg, Enerzair 114/46/136 µg og Seretide 50/500 µg i kombinasjon med Spiriva 5 µg). Legemiddelverket mener at inkluderte pasienter anses å være representative for den generelle astmapopulasjonen som ikke er tilstrekkelig kontrollert på vedlikeholdsbehandling med høydose ICS/LABA i norsk klinisk praksis.

Resultater fra studien viser at begge styrkene (medium- og høydose) av Enerzair ikke er dårligere enn løs kombinasjon av Seretide og Spiriva med hensyn til endring fra baseline til uke 24 i total AQLQ-skår (ensidig p-verdi < 0,001) med en gjennomsnittlig behandlingsforskjell på 0,073 i favør høydose Enerzair (ensidig 97,5 % KI⁵: [- 0,027, uendelig]) sammenlignet med Seretide + Spiriva og en gjennomsnittlig behandlingsforskjell på - 0,038 i favør Seretide + Spiriva (ensidig 97,5 % KI: [- 0,139, uendelig]) sammenlignet med mediumdose Enerzair. Andel pasienter som opplevde en klinisk meningsfull forbedring i total AQLQ-skår var 71,6 % for mediumdose Enerzair, 73,3 % for høydose Enerzair og 67,8 % for Seretide + Spiriva. Odds ratio var 1,33 (tosidig 95 % KI: [1,03, 1,70]) i favør høydose Enerzair sammenlignet med Seretide + Spiriva. Ingen statistisk signifikant forskjell ble observert for mediumdose Enerzair sammenlignet med Seretide + Spiriva.

Ved uke 24 ble det estimert en gjennomsnittlig behandlingsforskjell med hensyn til endring fra baseline i ACQ-7-skår på - 0,124 (tosidig 95 % KI: [- 0,216, - 0,032]) i favør høydose Enerzair sammenlignet med Seretide + Spiriva (p = 0,004). Ingen signifikant behandlingsforskjell ble observert for mediumdose Enerzair sammenlignet med Seretide + Spiriva.

¹ AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire (spørreskjema om helsetilstand for astmapasienter)

² ACQ-7 = Asthma Control Questionnaire (sykdomsspesifikt spørreskjema om astmakontroll)

³ FEV₁ = Forced Expiratory Volume in 1 Second (forsert ekspiratorisk volum i løpet av 1 sekund)

⁴ PEF = Peak Expiratory Flow (maksimal strømningshastighet ved utpusting)

⁵ KI = konfidensintervall

Gjennomsnittlig behandlingsforskjell fra baseline ved uke 24 med hensyn til FEV₁ var i favør høydose Enerzair sammenlignet med Seretide + Spiriva (0,096 L; tosidig 95 % KI: [0,046, 0,146]; $p < 0,001$). Ingen signifikant behandlingsforskjell ble observert for mediumdose Enerzair sammenlignet med Seretide + Spiriva.

Gjennomsnittlig reduksjon i årlig rate av moderate eksaserbasjoner var 43 % (rate ratio = 0,57; tosidig 95 % KI: [0,33, 0,98]; $p = 0,042$) i favør høydose Enerzair sammenlignet med Seretide + Spiriva. Det ble ikke observert signifikant forskjell i gjennomsnittlig årlig rate av moderate eksaserbasjoner mellom mediumdose Enerzair og Seretide + Spiriva. Gjennomsnittlig årlig rate av alle typer eksaserbasjoner (milde, moderate og alvorlige) var tilsvarende for alle behandlingsarmer.

Både medium- og høydose Enerzair demonstrerte tilsvarende sikkerhetsprofil som Seretide + Spiriva. Andel pasienter som opplevde ≥ 1 bivirkning var 53,2 % for mediumdose Enerzair, 52,3 % for høydose Enerzair og 51,6 % for Seretide + Spiriva. Insidens av alvorlige bivirkninger var tilsvarende for alle behandlingsarmer (14,5 - 16,2 %). De vanligste bivirkningene (≥ 2 % av pasienter uavhengig av behandlingsarm) var nasofaryngitt, bronkitt, faryngitt, øvre luftveisinfeksjon og hodepine.

IRIDIUM-studien (4)

IRIDIUM var en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, kontrollert pivotal fase III studie med en varighet på 52 uker. Studien inkluderte 3 092 pasienter og ble designet for å sammenligne effekt og sikkerhet av medium- og høydose Enerzair versus medium- og høydose IND/MF og høydose Seretide. 321 (10,4 %) pasienter avsluttet behandling før studieperiodens slutt.

Primært endepunkt i studien var å demonstrere superioritet av medium- og høydose Enerzair versus medium- og høydose IND/MF med hensyn til FEV₁ ved uke 26. Sekundære endepunkter inkluderte blant annet ACQ-7-skår ved uke 26, FEV₁ etter 52 uker og andel pasienter som opplevde en klinisk meningsfull forbedring i ACQ-7-skår ved uke 52.

Resultater fra studien viser at både medium- og høydose Enerzair blant annet gir klinisk meningsfulle forbedringer i FEV₁ ved uke 26 ($p < 0,001$) sammenlignet med høydose Seretide (99 mL; 95 % KI: [64, 133] for mediumdose Enerzair og 119 mL; 95 % KI: [85, 154] for høydose Enerzair). Klinisk meningsfull forbedring i FEV₁ ble opprettholdt gjennom hele studieperioden. Både medium- og høydose Enerzair demonstrerte superioritet i ACQ-7-skår ved uke 26 sammenlignet med høydose Seretide.

Sikkerhetsprofil var tilsvarende for alle behandlingsarmer. De vanligste bivirkningene (≥ 2 % av pasienter uavhengig av behandlingsarm) var nasofaryngitt, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon og hodepine.

Legemiddelverket anser at innsendt dokumentasjon er relevant og av god kvalitet. Det er samsvar mellom innsendt dokumentasjon for klinisk effekt og sikkerhet og ansøkt refusjon. Legemiddelverket mener den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig for metodevurderingen.

Helseøkonomisk analyse

Novartis har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor legemiddelkostnadene ved Enerzair er sammenlignet med andre aktuelle trippelkombinasjoner av LABA, LAMA og ICS gitt som løse kombinasjoner av ICS/LABA + LAMA. Legemiddelverket vurderer at Seretide + Spiriva er å anse som den mest relevante komparatoren for Enerzair.

Kostnadsnivået for Seretide pulverinhalatorer har endret seg etter innføring av generisk bytte og trinnpris i 2018. Etter legemiddelforskriftens § 14-5 annet ledd, er det en forutsetning for å innvilge forhåndsgodkjent refusjon at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. I innsendt dokumentasjon fra Novartis var oppdatert gjeldende maks AUP for Enerzair høyere enn maks AUP for Seretide + Spiriva. Det har derfor vært nødvendig at Novartis reduserer prisen på Enerzair til samme nivå som for sammenligningsalternativene Seretide + Spiriva for å oppfylle vilkårene i legemiddelforskriften § 14-5. Legemiddelverket mener at Enerzair kan innvilges forhåndsgodkjent refusjon på lik linje som Seretide + Spiriva med et skjønnsmessig påslag for enklere administrering (1 inhalator vs. 2 inhalatorer) og dosering (1 dose daglig vs. 2 doser daglig). Nye refusjonspriser er vist i tabellen under.

Tabell 1: Kostnad per dag for Enerzair og Seretide + Spiriva. Basert på nye refusjonspriser for Enerzair.

Preparat	Styrke (ug)	Pakningsstørrelse	AIP	Refusjonspris	Kostnad per dag (AUP/trinnpris uten mva.)
Enerzair Breezhaler	114/46/136	30 (+ sensor)	554,18	742,83	19,81
		30	554,18	742,83	19,81
		90	1 594,05	2 068,66	18,39
Seretide Diskus + Spiriva Respimat	50/500 + 5	60 + 60	202,24 + 270,55	294,10 + 381,20	18,01
		180 +180	606,63 + 811,49	809,70 + 1 070,90	16,72

Budsjettkonsekvenser

Det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Enerzair hovedsakelig vil erstatte bruk av allerede eksisterende løse trippelkombinasjoner av legemidler til behandling av astma, og at det ikke vil føre til noen vesentlig økning i pasientgrunnlaget. Ved ny refusjonspris er kostnad per dag for Enerzair omtrent på samme nivå som for den mest relevante kombinasjonen av LABA, LAMA og ICS på det norske markedet (Seretide + Spiriva), og det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke vil føre til noen vesentlig økning i folketrygdens utgifter.

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

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

Klage

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

Publisering

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

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



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

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

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn
Enhetsleder

Kirsti Hjelme
Lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Mottaker:
NOVARTIS NORGE AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo



Referanser

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Enerzair Breezhaler 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_no.pdf].
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 [Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final-wms.pdf].
3. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krull M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med.* 2020;170:106021.
4. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):1000-12.