

Adresseinformasjon fylles inn ved ekspedering. Se mottakerliste nedenfor.

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Saksbehandler:</b>
	16.11.2020	19/13459-3	Carlos Vidal

## FORHÅNDSVARSEL OM FJERNING AV FORHÅNSGODKJENT REFUSJON

Vi viser til varsel fra Statens legemiddelverk om revurdering av refusjonsstatus for Flutiform (saksnummer 19/07640), samt ny dokumentasjon innsendt av Mundipharma AS (14.08.2019).

### Forhåndsvarsel

Med hjemmel i forvaltningsloven § 16, varsles dere med dette om at Statens legemiddelverk vurderer å treffe vedtak om å fjerne forhåndsgodkjent refusjon for:

- flutikasonpropionat/formoterolfumaratdihydrat (Flutiform)

Forhåndsvarselet gjelder alle legemidlets varenumre.

Mundipharma har ikke vist at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet, jf. legemiddelforskriften § 14-5 annet ledd. Vilkårene i legemiddelforskriften § 14-5 kan oppfylles ved at prisen på legemidlet senkes til samme nivå som for sammenligningsalternativene.

***Statens legemiddelverk ber om at eventuelle kommentarer er oss i hende innen 15-01-2021. Et eventuelt vedtak om å fjerne forhåndsgodkjent refusjon for Flutiform vil kunne tre i kraft 15-04-2021.***

Et slikt vedtak innebærer at det etter 15-04-2021 ikke lenger vil være mulig å forskrive Flutiform på forhåndsgodkjent refusjon. Resepter som er forskrevet før denne dato kan ekspederes på forhåndsgodkjent refusjon og har normal gyldighetstid på 12 måneder.

### Begrunnelse

Vi viser til Legemiddelverkets tidligere refusjonsvedtak for:

- Flutiform til behandling av astma (saksnummer 12/12230)

Legemidlet ble i ovennevnte vedtak innvilget forhåndsgodkjent refusjon med bakgrunn i en kostnadsminimeringsanalyse med salmeterolxinafoat/flutikasonpropionat (Seretide) og

**Statens legemiddelverk**

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo

post@legemiddelverket.no

legemiddelverket.no

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

Tlf.: 22 89 77 00

Kto.: 7694 05 00903

Org.nr. 974 761 122

budesonid/formoterolfumaratdihydrat (Symbicort) som komparatorer. I en slik analyse forutsettes tilsvarende klinisk effekt og sikkerhet mellom sammenligningsalternativene, og refusjon ble gitt med forutsetning om at refusjonsprisen måtte følge fremtidige lavere priser for sammenligningsalternativene.

Prisbildet på behandlingsområdet har siden refusjonsvedtaket ble fattet endret seg betydelig, med innføring av generisk bytte og trinnpris for inhalasjonsaerosolene for Seretide i 2016, og pulverinhalatorene for Seretide og Symbicort 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. Statens legemiddelverk kan til enhver tid vurdere om vilkårene i § 14-5 er oppfylt for legemidler oppført på refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Legemiddelverket har gjennomført en revurdering av refusjonsstatus for Flutiform, da premisset for kostnadseffektivitet av dette legemidlet har endret seg siden den opprinnelige vurderingen om forhåndsgodkjent refusjon ble gjort. Refusjonsrevurderingen er gjort på bakgrunn av ny dokumentasjon innsendt av Mundipharma.

### Astma

Astma er en kronisk betennelsestilstand hvor kramper i glatt muskulatur rundt luftveiene, samt inflammasjon, ødem og slimdannelse fører til redusert luftstrøm til og fra luftveiene.

Lungefunksjonen er variabel, men reversibel. Det estimeres at prevalensen av astma i Norge er om lag 5-9 % blant ungdom og 8-12 % blant voksne (1). Symptomer på astma er tungpust, piping i brystet, hoste og utmattelse ved mindre aktivitet. Akutte forverrelser kalles astmaanfall eller eksaserbasjoner og kan utløses av allergener eller irriteranter som støv, pollen og røyk, eller av luftveisinfeksjoner.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Det eksisterer per tiden ingen nasjonale retningslinjer for behandling av astma, men Norsk forening for allmennmedisin utarbeidet i 2015 en veileder for behandling av astma i allmennpraksis (2), som for det meste er basert på internasjonale retningslinjer (GINA (3) og PRACTALL (4)). I hovedsak inngår to grupper av legemidler i behandlingen; forebyggende medisiner (hovedsakelig inhalasjonssteroider (ICS) og langtidsvirkende  $\beta_2$ -reseptoragonister (LABA)) og anfallsmedisiner som raskt lindrer symptomer ved behov (korttidsvirkende  $\beta_2$ -reseptoragonister (SABA)). Generelt etterstrebes lavest mulig medisindose som er tilstrekkelig for å oppnå og opprettholde kontroll over tid, og behandlingen av astma følger en trinnvis opptrapping som vist i Tabell 1.

Tabell 1: Trinnvis opptrapping av astmabehandling anbefales (2)

Anbefalte trinn av øking i behandling			Trinn 4	Trinn 5
		Trinn 3	Mellom/høy dose kombinasjonsbehandling.	Henvis til spesialist for behandling. For eksempel vurdering av anti-IgE behandling.
Trinn 1	Trinn 2 Fast lavdose inhalasjonssteroid	Lav dose kombinasjonsbehandling (inhalasjonssteroid og langtidsbeta2-agonist)	Tiotropium dersom alvorlige forverrelser	
Vurder lavdose inhalasjonssteroid		Middel/høy dose inhalasjonssteroid	Høy dose inhalasjonssteroid og leukotrienantagonist	
Korttidsvirkende beta2-agonister til alle trinn				

Flutiform er et forebyggende kombinasjonspreparat bestående av ICS i kombinasjon med LABA. LABA virker på  $\beta_2$ -reseptorer i glatt muskulatur rundt luftrøret og dets forgreininger, og gjør at muskulaturen slapper av slik at det ikke oppstår kramper og/eller fører til at eksisterende kramper avtar. ICS virker betennelsesdempende ved å blant annet redusere aktiviteten til neutrofile granulocytter og makrofager, og motvirker økt inflammasjon ved å redusere produksjon av mediatorer som aktiverer immunforsvaret. Slik reduseres hevelse i luftveiene, og terskelen for ytterligere irritasjon i luftveiene heves. Grunnet bivirkninger titreres steroiddosen ned til et minimumsnivå som gjør det mulig å opprettholde god sykdomskontroll.

I henhold til tall fra Reseptregisteret, ble i underkant av 200 000 pasienter behandlet med en ICS/LABA-kombinasjon i 2018 (5). Følgende ICS/LABA-kombinasjoner er tilgjengelige på det norske markedet i dag (antall brukere i 2018 i parentes):

Salmeterolxinafoat/flutikasonpropionat (Seretide + generiske alternativer)	(ca. 74 000)
Budesonid/formoterolfumaratdihydrat (Symbicort + generiske alternativer)	(ca. 76 000)
Flutikasonfuroat/vilanteroltrifenatat (Relvar)	(ca. 30 000)
Beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat (Inuxair)	(ca. 21 000)
Flutikasonpropionat/formoterolfumaratdihydrat (Flutiform)	(ca. 5 000)

Kombinasjonene Seretide (+ generiske alternativer) og Symbicort (+ generiske alternativer) har de største markedsandelene, og begge anses som relevante komparatorer for refusjonsrevurderingen.

#### *Effektdokumentasjon*

Mundipharma fremholder at Flutiform er forbundet med klinisk relevante effektfordeler sammenlignet med komparatorene Seretide og Symbicort, og har levert nye effektdata for å dokumentere dette. Legemiddelverket har konkludert med at innsendt dokumentasjon ikke godtas som grunnlag for å vurdere relativ effekt versus sammenligningsalternativene, og har derfor ikke validert eller godtatt innsendte helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendte modell. Vedlegg 1 inneholder Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverket foretrekker effektdata fra randomiserte, kontrollerte fase III studier som direkte sammenligner intervensjon med relevant(e) komparator(er) (6). Slike direkte sammenlignende studier mot relevante komparatorer lå til grunn for den opprinnelige refusjonsvurderingen av Flutiform. Basert på disse studiene finner Legemiddelverket det tilstrekkelig dokumentert at effekt og sikkerhet av Flutiform er tilnærmet lik ICS/LABA-kombinasjonene Seretide og Symbicort.

#### *Kostnadseffektivitet*

Legemiddelkostnaden ved behandling med Flutiform versus sammenlignbare doseringer av Seretide og Symbicort vil være utslagsgivende for om legemidlet anses som kostnadseffektiv behandling. Tabell 2 oppsummerer legemiddelkostnader forbundet med behandling av astma med ICS/LABA-kombinasjoner relevante for denne revurderingen av refusjonsstatus.

Tabell 2: Døgnkostnader ved behandling med ICS/LABA-kombinasjoner ved astma, basert på trinnpris der dette er aktuelt. Preparatene er gruppert etter styrke av inhalasjonssteroid (lav, medium, høy) med estimert klinisk sammenlignbar effekt hos voksne og barn > 12 år, som definert av GINA 2019 (7).

Virkestoff	Form	Styrke (ug)	Antall doser	Dssn. astma	Maks AUP	Trinn-pris (AUP)	Kostnad per dag astma
<b>Lav styrke ICS</b>							
Seretide	Pulver	50/100	60	1x2	275,1	169,6	5,7
			180		752,8	436,3	4,9
	Aerosol	25/50	120	2x2	286,1	N/A	9,5
Symbicort	Pulver	80/4,5	120	1-2x2	408,8	268,6	4,5-9,0
			360		1119,1	733,2	4,1-8,2
Flutiform	Aerosol (K-haler)	50/5	120	2x2	303,1	N/A	10,1
<b>Medium styrke ICS</b>							
Seretide	Pulver	50/250	60	1x2	324,4	236,4	7,9
			180		900,6	636,8	7,1
	Aerosol	25/125	120	2x2	328,5	240,5	8,0
Symbicort	Pulver	160/4,5	120	1-2x2	408,8	285,6	4,8-9,5
			360		1119,1	784,3	4,4-8,7
	Aerosol	160/4,5	120	N/A	399,9	N/A	N/A
	Pulver	320/9	60	1x2	399,6	280,4	9,4
180			1054,6		768,7	8,5	
Flutiform	Aerosol (K-haler)	125/5	120	2x2	407,6	N/A	13,6
<b>Høy styrke ICS</b>							
Seretide	Pulver	50/500	60	1x2	393,2	294,1	9,8
			180		1107,1	809,7	9,0
	Aerosol	25/250	120	2x2	394,5	308,4	10,3
Flutiform	Aerosol	250/10	120	2x2	628,4	N/A	21,0

N/A = not applicable (ikke anvendbar)

Med bakgrunn i indikasjoner, doseringer, administrasjonsform og styrker med antatt klinisk sammenlignbar effekt, som angitt i tabellen over, mener Legemiddelverket at de mest aktuelle komparatorene for sammenligning av pris mellom preparatene er som følger:

- For Flutiform 50/5 µg: Seretide aerosol 25/50 µg
- For Flutiform 125/5 µg: Seretide aerosol 25/125 µg
- For Flutiform 250/10 µg: Seretide aerosol 25/250 µg

Vilkårene i legemiddelforskriften § 14-5 kan oppfylles ved at prisen på Flutiform senkes til samme nivå som for sammenligningsalternativene listet ovenfor.

### Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere forhåndsvarselet på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)



Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn  
Enhetsleder

Kirsti Hjelme  
Lagleder

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.*

Kopi:

Apotekforeningen  
Helse- og omsorgsdepartementet  
Legemiddelindustrien  
Norges Farmaceutiske Forening  
Den norske legeforening  
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)  
Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon  
Norges Astma- og Allergiforbund  
Helseklage  
Helsedirektoratet

Mottaker:

Mundipharma AS, Dicks vei 10 B, 1366 LYSAKER

Vedlegg 1: Vurdering av innsendt dokumentasjon

**Referanser**

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Astma hos ungdom ( $\geq 12$  år) og voksen 2019 [Available from: [https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/obstruktive-sykdommer/astma\\_ungdom\\_voksen/](https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/obstruktive-sykdommer/astma_ungdom_voksen/)].
2. Norsk forening for allmennmedisin. Den norske legeforening. Astmaveileder for allmennpraksis 2015 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/209d3b1db62e418eb3d14ad48e8a0d0e/astmaveileder-for-allmennpraktisk-2015-.pdf>].
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015 [Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf)].
4. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
5. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>].
6. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019 [Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>].