

Adresseinformasjon fylles inn ved ekspedering. Se mottakerliste nedenfor.

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Saksbehandler:
	16.11.2020	19/13469-3	Carlos Vidal

FORHÅNDSVARSEL OM FJERNING AV FORHÅNSGODKJENT REFUSJON

Vi viser til varsel fra Statens legemiddelverk om revurdering av refusjonsstatus for Relvar (saksnummer 19/01032), samt ny dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline AS (14.08.2019).

Forhåndsvarsel

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

- flutikasonfuroat/vilanteroltrifenatat (Relvar)

Forhåndsvarselet gjelder alle legemidlets varenumre.

GlaxoSmithKline AS 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 Relvar 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 Relvar 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:

- Relvar til behandling av astma og kols (saksnumre 13/17591 og 13/17732)

Legemidlet ble i ovennevnte vedtak innvilget forhåndsgodkjent refusjon med bakgrunn i kostnadsminimeringsanalyser med salmeterolxinafoat/flutikasonpropionat (Seretide) som

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

komparator. I slike analyser 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 refusjonsvedtakene 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 lege middelverk 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 Relvar, da premisset for kostnadseffektivitet av dette legemidlet har endret seg siden de opprinnelige vurderingene om forhåndsgodkjent refusjon ble gjort. Refusjonsrevurderingen er gjort på bakgrunn av ny dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline AS.

Astma og kols

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.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) er en alvorlig kronisk tilstand karakterisert av luftstrømobstruksjon som ikke er fullt reversibel, og kjennetegnes blant annet av symptomer som kronisk hoste, dyspne og redusert lungefunksjon. Forløpet kan variere fra person til person, men en jevn, langsom progresjon er karakteristisk. Pasienter kan få akutte forverrelser, i.e. eksaserbasjoner, og de gjenoppretter ofte ikke full restitusjon til den lungefunksjonen de hadde før forverrelsen (2). Sykdommen forekommer hos om lag 6 % av den norske befolkningen over 40 år (3).

Behandling i norsk klinisk praksis

Det eksisterer per tiden ingen nasjonale retningslinjer for behandling av astma, men Norsk forening for allmenntidrett utarbeidet i 2015 en veileder for behandling av astma i allmennpraksis (4), som for det meste er basert på internasjonale retningslinjer (GINA (5) og PRACTALL (6)). I hovedsak inngår to grupper av legemidler i behandlingen; forebyggende medisiner (hovedsakelig inhalasjonssteroider (ICS) og langtidsvirkende β_2 -reseptoragonister (LABA)) og anfallsmedisiner som raskt lindrer symptomer ved behov (korttidsvirkende β_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: Trinnsvis opptrapping av astmabehandling anbefales (4)

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				

Behandling av kols er beskrevet i «KOLS – Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging av personer med kols» fra 2012 (2), samt internasjonale retningslinjer (GOLD (7)). Det anbefales behandling med LABA eller langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) som trinn 1. For pasienter som opplever eksaserbasjoner til tross for behandling med én av variantene alene anbefales en kombinasjon av LABA/LAMA (trinn 2), mens tillegg av ICS anbefales som trinn 3 dersom pasienten fortsatt opplever eksaserbasjoner. Korttidsvirkende bronkodilatorer (SABA eller SAMA) brukes på alle trinn ved behov som avtalt med lege.

Relvar er et forebyggende kombinasjonspreparat bestående av ICS i kombinasjon med LABA. LABA virker på β_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 (8). 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

GlaxoSmithKline AS fremholder at Relvar er forbundet med klinisk relevante effektfordeler sammenlignet med Seretide, 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 sammenligningsalternativet, og har derfor ikke validert eller godtatt innsendte helseøkonomiske modeller eller inputdata som er brukt i innsendte modeller. 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) (9). Slike direkte sammenlignende studier mot relevant komparator lå til grunn for de opprinnelige refusjonsvurderingene av Relvar. Basert på disse studiene finner Legemiddelverket det tilstrekkelig dokumentert at effekt og sikkerhet av Relvar er tilnærmet lik ICS/LABA-kombinasjonen Seretide.

Kostnadseffektivitet

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

Tabell 2: Døgnkostnader ved behandling med ICS/LABA-kombinasjoner ved astma og kols, 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 (10).

Virkestoff	Form	Styrke (ug)	Antall doser	Dssn. astma	Dssn. kols	Maks AUP	Trinnpris (AUP)	Kostnad per dag astma	Kostnad per dag kols
Lav styrke ICS									
Relvar	Pulver	92/22	30	1x1	1x1	374,2	N/A	12,5	12,5
			90			1050,0		11,7	11,7
Medium styrke ICS									
Seretide	Pulver	50/250	60	1x2	N/A	324,4	236,4	7,9	N/A
			180			900,6	636,8	7,1	N/A
	Aerosol	25/125	120	2x2	N/A	328,5	240,5	8,0	N/A
Høy styrke ICS									
Seretide	Pulver	50/500	60	1x2	1x2	393,2	294,1	9,8	9,8
			180			1107,1	809,7	9,0	9,0
	Aerosol	25/250	120	2x2	N/A	394,5	308,4	10,3	N/A
Relvar	Pulver	184/22	30	1x1	N/A	480,3	N/A	16,0	N/A
			90			1368,3		15,2	N/A

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 komparatorer for sammenligning av pris mellom preparatene er som følger:

- For Relvar 92/22 µg: Seretide pulver 50/250 µg (astma), Seretide pulver 50/500g µg (kols)
- For Relvar 184/22 µg: Seretide pulver 50/500 µg (astma)

Vilkårene i legemiddelforskriften § 14-5 kan oppfylles ved at prisen på Relvar senkes til samme nivå som for sammenligningsalternativene listet ovenfor. I de tilfeller der ulike pakninger anses som aktuelle komparatorer, vil astma- og kols-indikasjon vektas henholdsvis 70 % og 30 % ved fastsettelse av nye refusjonspriser på bakgrunn av omsetningsstatistikk fra Farmalogg AS for år 2019.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere forhåndsvarselet på våre nettsider: 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:

GLAXOSMITHKLINE AS, Postboks 180 Vinderen, 0319 OSLO

Vedlegg 1: Vurdering av innsendt dokumentasjon



Referanser

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Astma hos ungdom (≥ 12 år) og voksen 2019 [Available from: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/obstruktive-sykdommer/astma_ungdom_voksen/].
2. Gulsvik A, Lund J, Austegard E, Henrichsen SH, Langhammer A, Refvem OK, et al. Kols. Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. HelseDirektoratet; 2012 November.
3. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5(2).
4. Norsk forening for allmennmedisin. Den norske legeforening. Astmaveileder for allmennpraksis 2015 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/209d3b1db62e418eb3d14ad48e8a0d0e/astmaveileder-for-allmennpraktisk-2015-.pdf>].
5. 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].
6. 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.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention 2019 [Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf].
8. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/>].
9. 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>].
10. 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>].