

**Boehringer Ingelheim Norway KS**  
**Postboks 405**  
**1373 Asker**

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
2015-07-16	Carl Samuelsen	2015-09-28	15/10249	LØ/LR/Leung Ming Yu

## **REFUSJONSVEDTAK**

Vi viser til Deres søknad av 16-07-2015 om forhåndsgodkjent refusjon av kombinasjonen av tiotropium og olodaterol (Spiolto Respimat) 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 tiotropium + olodaterol (Spiolto Respimat) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<b>Refusjonsberettiget bruk:</b> Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS (FEV1 mindre eller lik 65 % av forventet verdi)						
<b>Refusjonskoder:</b>						
		<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
<b>Vilkår:</b>						
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: **075140**

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

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.

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

Statens legemiddelverk  
Besøksadr.: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo  
Varelev.: Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00  
Fax: 22 89 77 99

[www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)  
[post@legemiddelverket.no](mailto:post@legemiddelverket.no)

Kto. 7694 05 00903  
Org.nr. 974 761 122

Varenummer	Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Refusjonspris AIP	Refusjonspris AUP
075140	Spiolto Respimat	Inhalasjonsvæske, oppløsning	2,5 mikrog/2,5 mikrog	426,43	590,30

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnekostnaden for tiotropium + olodaterol (Spiolto Respimat) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativene:

Varenummer	Handelsnavn	MT-innehaver	Styrke	Døgn-doser	Måle-enhet	Maks AIP Gyldig	Maks AUP Gyldig	Døgnekostnad AIP	Døgnekostnad AUP
075140	Spiolto Respimat	Boehringer Ingelheim International GmbH	2,5 mikrog/2,5 mikrog	30	doser	426,43	590,3	14,2143	19,6767
112677	Spiriva	Boehringer Ingelheim International GmbH	2,5 mikrog	30	doser	303,2	431,6	10,1067	14,3867
178063	Striverdi	Boehringer Ingelheim International GmbH	2,5 mikrog	30	doser	200,2	299	6,6733	9,9667
473807	Ultibro Breezhaler	Novartis Europharm Limited	85 mikrog/43 mikrog	30	doser	426,43	590,3	14,2143	19,6767
383467	Anoro	Glaxo Group Ltd - Brentford	55 mikrog/22 mikrog	90	doser	1299	1713,7	14,4333	19,0411
504120	Anoro	Glaxo Group Ltd - Brentford	55 mikrog/22 mikrog	30	doser	433	598,7	14,4333	19,9567
165578	Duaklir Genuair	AstraZeneca AB (2)	340 mikrog/12 mikrog	30	doser	425,66	589,3	14,1887	19,6433

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 §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-10-2015. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisene 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 av KOLS

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er karakterisert av en langsomt progredierende luftstrømsobstruksjon som ikke lar seg fullt ut reversere. Sykdommen er assosiert med en inflammatorisk reaksjon i små, perifere luftveier (obstruktiv bronkiolitt) og/eller emfysem i lungeparenkymet (1). I følge Folkhelseinstituttet var KOLS den 3. hyppigste dødsårsaken i 2012 (2). I de norske retningslinjene angis blant annet langtidsvirkende bronkodilatorer (LABA/LAMA), enten enkeltvis eller i kombinasjon, til medikamentell behandling ved moderat til alvorlig KOLS (1).

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

#### Klinisk dokumentasjon

Spiolto Respimat inneholder de aktive virkestoffene tiotropium og olodaterol. En spray gir 2,5 mikrogram av hvert virkestoff. Én medisinsk dose består av to spray som doseres én gang daglig. Spiolto Respimat er indisert som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne pasienter med KOLS.

Den kliniske dokumentasjonen består i hovedsak av de pivotale fase III-studiene TONADO og VIVACITO. TONADO ser på de kliniske effektene av Spiolto sammenlignet med monokomponentene (aktiv kontroll) i to parallelle, randomiserte og dobbeltblindede tvillingstudier. Studiene hadde fem behandlingsarmer: tiotropium + olodaterol 5/5 µg, tiotropium + olodaterol 2,5/5 µg, olodaterol 5 µg, tiotropium 2,5 µg og tiotropium 5 µg. Alle behandlingene ble gitt én gang daglig.

De to parallellstudiene inkluderte over 5000 (ca 80 % fullførte studien) pasienter fra 25 land. Over 70 % av pasientene var menn og gjennomsnittsalderen var 64,5 år. Pasientene hadde i gjennomsnitt en røykehistorikk på over 45 pakke-år (ett pakke-år tilsvarer 20 sigaretter daglig i ett år). Snaut 90 % av pasientene var klassifisert som grad 2 eller 3 (GOLD) og de resterende var klassifisert som grad 4. De primære endepunktene var FEV<sub>1</sub>/AUC<sub>0-3</sub>, through FEV<sub>1</sub> og Saint George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score (et standardisert skjema som pasientene fyller ut selv, gir et subjektivt mål på helsetilstanden). Tiotropium + olodaterol 5/5 µg viste en signifikant bedre effekt på lungefunksjonen for alle tre endepunkter sammenlignet med monokomponentene av tiotropium 5 µg og olodaterol 5 µg.

VIVACITO-studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, delvis crossover-studie som så på lungefunksjonen 24 timer etter inhalasjon/behandling (primært endepunkt). Det var seks mulige behandlingsregimer: placebo, olodaterol 5 µg, tiotropium 2,5 µg, tiotropium 5 µg, tiotropium + olodaterol 2,5/5 µg eller tiotropium + olodaterol 5/5 µg i seks uker. Pasientene ble randomisert til fire av behandlingene, med en washout-periode på tre uker mellom hver behandling.

Studien inkluderte 219 pasienter, der de fleste var menn (58,9 %). Gjennomsnittsalderen var 61 år og pasientene hadde en gjennomsnittlig røykehistorikk på over 44 pakke-år. De fleste pasientene var klassifisert som GOLD grad 2 (64 %) og grad 3 (34 %). Studiene viste at tiotropium + olodaterol 5/5 µg hadde en signifikant bedre effekt på lungefunksjon (FEV<sub>1</sub>/AUC<sub>0-24</sub>) enn begge monokomponentene gitt alene (tiotropium 5 µg og olodaterol 5 µg), samt placebo.

Det er ikke vist til sammenlignende studier med andre LABA/LAMA-kombinasjonspreparater. Det finnes i dag tre andre kombinasjonspreparater på det norske markedet innen samme terapiområde. To av dem (Ultibro Breezhaler og Anoro) doseres én gang daglig, mens Duaklir Genuair doseres to ganger daglig. Søker begrunner dette med at

Spiolto Respimat hovedsakelig er ment å erstatte kombinasjonen av monokomponentene tiotropium og olodaterol gitt samtidig. Til tross for manglende sammenligning mellom kombinasjonspreparatene, har søker likevel vist tilfredsstillende dokumentasjon på at effekten av Spiolto Respimat er bedre eller lik monokomponentene gitt samtidig. Som det belyses i avsnittet om helseøkonomisk analyse og budsjettmessige konsekvenser, har dette heller ingen økonomiske konsekvenser for trygden.

*Legemiddelverket anser at legemidlet har en godt dokumentert klinisk effekt for gjeldende indikasjon hos relevant pasientpopulasjon. De pivotale studiene viser at Spiolto Respimat har en signifikant bedre effekt sammenlignet med monokomponentene tiotropium og olodaterol gitt samtidig.*

#### Helseøkonomisk analyse budsjettmessige konsekvenser

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse med monokomponentene tiotropium (Spiriva) og olodaterol (Striverdi) som de primære komparatorene. Samtidig erkjenner søker at bytte mellom kombinasjonspreparater kan forekomme, og har derfor sekundært sett på andre LABA/LAMA-kombinasjonspreparater på markedet (Anoro, Duaklir Genuair og Ultibro Breezhaler).

På bakgrunn av historiske omsetningsdata, har søker anslått utviklingen av forbruket av både LABA/LAMA monoterapi og kombinasjonsterapi. Det er antatt at introduksjon av Spiolto Respimat ikke vil føre til økt legemiddelforbruk innen terapiområdet, men vil fortrenge eksisterende behandlingsterapier. Søker har sett på to scenarier, ett der Spiolto Respimat er på markedet, og ett der Spiolto Respimat ikke er på markedet.

Med søkt refusjonspris er Spiolto Respimat rimeligere per døgndose enn monokomponentene tiotropium og olodaterol gitt samtidig. I tillegg er prisen lik eller rimeligere enn andre tilsvarende LABA/LAMA-kombinasjonspreparater på markedet. Uavhengig av fortrenningsgraden av de ulike alternativene, vil innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke føre til økte kostnader for folketrygden. Ved riktig forskrivning, er det en sannsynlighetsovervekt for at Spiolto Respimat vil være et kostnadsbesparende alternativ innen terapiområdet.

*Legemiddelverket mener at det faglige kravet om at kostnadene ved bruk av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og kostnader forbundet med alternativ behandling er oppfylt. Det forutsetter imidlertid at prisen på Spiolto Respimat ikke overskrider refusjonsprisen som beskrevet tidligere i vedtaket.*

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.

**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.

**Saksbehandlingstid**

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 23-07-2015. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 56 dager.

**Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket 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."*

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn(e.f.)  
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist  
seksjonssjef

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet [Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no](mailto:Guro-Lindland.Nordeng@hod.dep.no)  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
[Urd.Andestad@helsedir.no](mailto:Urd.Andestad@helsedir.no)  
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, [helene.winde@helfo.no](mailto:helene.winde@helfo.no)