



Varenummer	Handelsnavn	Innehaver	Legemiddelform	Styrke	Antall	Enhet
129152	Spiriva Respimat	Boehringer Ingelheim International GmbH	Inhalasjonsvæske, oppløsning	2,5 mikrog	1x60	spray
042500	Spiriva Respimat	Boehringer Ingelheim International GmbH	Inhalasjonsvæske, oppløsning	2,5 mikrog	3x60	spray
408166	Spiriva Respimat	Boehringer Ingelheim International GmbH	Inhalasjonsvæske, oppløsning	2,5 mikrog	3x60	spray
055843	Spiriva	Orifarm AS	Inhalasjonsvæske, oppløsning	2,5 mikrog	1x60	spray
118717	Spiriva Respimat	Orifarm AS	Inhalasjonsvæske, oppløsning	2,5 mikrog	1x60	spray

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

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 refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 01-06-2020. 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 § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en forenklet metodevurdering.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk har vurdert forhåndsgodkjent refusjon av tiotropium som tilleggshandling til bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling hos barn og ungdom (6-17 år) med alvorlig astma som har hatt en eller flere alvorlige astmaeksaserbasjoner det siste året.

Tiotropiumbromid er tidligere metodevurdert og funnet kostnadseffektiv til samme indikasjon hos voksne (1).

Astma hos barn

Astma er en kronisk betennelsestilstand (inflammasjon) i luftveiens slimhinner. Betennelsen fører til oppsvulming av slimhinnene og til at det dannes økte mengder slim i luftveiene. I tillegg er den glatte muskulaturen i bronkiegrenene mer følsom og reaktiv. Hvis den trekker seg sammen, føles det enda 'trangere' i brystet. Mest typisk er at det blir problemer med å puste ut. Tungpustethet, piping i brystet, hoste og trøtthet eller slapphet er vanlige symptomer.

Om lag 10-12 % av norske skolebarn har astma (2), men et fåtall av disse har alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert.

Behandling av astma

Målet med behandling av astma er god symptomkontroll og minimering av risiko for eksaserbasjoner og bivirkninger av behandlingen. Anbefalingene ved behandling av astma hos barn (<12 år) skiller seg noe fra behandlingsanbefalinger hos ungdom og voksne (2, 3). For både voksne

og barn anbefales det fast bruk av medium- eller høydose inhalert kortikosteroid (ICS) og langtidsvirkende beta-2 agonist (LABA) ved alvorlig astma. Det henvises til litteraturen for nærmere beskrivelse av behandling av astma samt aktuell tilleggsbehandling.

Behandling med tiotropiumbromid

Den anbefalte dosen for pasienter fra 6 til 17 år er 5 mikrogram tiotropium gitt som to inhalasjoner fra Respimat inhalator én gang daglig. Det er ingen forskjeller i doseringen av tiotropium til barn eller voksne. Kostnad per pasient er derfor forventet å være den samme som for voksne. Tiotropiumbromid er en langtidsvirkende muskarin reseptorantagonist. I luftveiene bindes tiotropium til M3-reseptorene i bronkiens glatte muskulatur og hemmer dermed de kolinerge effektene av acetylkolin. Dette fører til relaksering av bronkiens glatte muskulatur.

Effektdokumentasjon

Boehringer Ingelheim (BI) har utført en metaanalyse av to pivotale 12-ukers studier som sammenligner 5 µg tiotropium som tilleggsbehandling mot placebo. Den ene studien inkluderer barn i alderen 6-11 år (studie 205.446) og den andre ungdom i alderen 12-17 år (studie 205.456). Resultatene for begge disse studiene samt fra metaanalysen er presentert i Tabell 1.

Legemiddelverket har i denne saken basert vurderingen av klinisk effekt på vurderingen gjort i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Tiotropium har fått godkjent indikasjonsutvidelse til barn og ungdom med alvorlig astma ved desentralisert prosedyre. Gjennom denne prosessen ble det konkludert med at dataene for ungdom viser forbedringer i lungefunksjon (peak FEV) som er sammenlignbare med forbedret lungefunksjon som observert hos voksne pasienter, men lavere hos barn.

Tabell 1: Oversikt over klinisk effektdokumentasjon

Studie	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Primært endepunkt	Resultat
205.456 Szefer et al (5)	Pasienter 6-11 år med alvorlig symptomatisk astma. ACO-IA $\geq 1,5$. FEV1 60-90 %	5 µg (n=130) eller 2,5 µg (n=136) tiotropium daglig	Placebo (n=134)	Gjennomsnittlig forskjell i peak FEV (0-3t) respons etter 12 uker	5 µg: 139 mL (p-verdi < 0,001) 2,5 µg: 35 mL (p-verdi = 0,27)
205.446 Hamelmann et al (6)	Pasienter 12-17 år med alvorlig symptomatisk astma. ACO-7 $\geq 1,5$. FEV1 60-90 %	5 µg (n=130) eller 2,5 µg (n=127) tiotropium daglig	Placebo (n=135)	Gjennomsnittlig forskjell i peak FEV (0-3t) respons etter 12 uker	5 µg: 90 mL (p-verdi = 0,104) 2,5 µg: 110 mL (p-verdi = 0,046)
Samlet (meta-analyse)		5 µg tiotropium (n=258)	Placebo (n=262)		130 mL (p-verdi < 0,001)

Forkortelser: ACQ: Asthma Control Questionnaire, ACQ-IA: Interviewer-administered ACQ, FEV1: Forced Expiratory Volume (in one second)

Kostnadseffektivitet

Basert på den tidligere metodevurderingen av tiotropium som tilleggsbehandling hos voksne, vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at tiotropium som tilleggsbehandling hos barn og unge også ligger innenfor det som anses å være kostnadseffektivt.

Budsjettkonsekvenser

Basert på tall fra Reseptregisteret, var det 135 pasienter mellom 5 og 19 år som tok ut resept på tiotropium i 2019. Ved forhåndsgodkjent refusjon av tiotropium for barn og unge, antar BI at 461 til 945 pasienter er forventet å bli behandlet de neste 5 årene.

BI antar at alle pasienter egnet for behandling med tiotropium gradvis vil motta denne behandlingen de neste fem årene. Det vil si en antagelse om 100 % markedsandel i år fem. BI antar også at tiotropium er den eneste godkjente tilleggsbehandlingen, de har derfor ikke tatt hensyn til andre legemidler i sine budsjettberegninger. De har imidlertid trukket fra legemiddelutgiftene til de pasientene som allerede bruker tiotropium i alderen 6-17 år. Legemiddelverket har ikke trukket fra disse utgiftene i beregningen av budsjettkonsekvensene. Med en årlig gjennomsnittlig legemiddelutgift på 4 831 (AUP inkl mva) per pasient, er budsjettvirkningene som er estimert vist i tabellen under.

Tabell 2: Forventet budsjettvirkning på Folketrygdens legemiddelbudsjett av Spiriva Respimat som tilleggsbehandling hos pasienter i alderen 6-17 år med alvorlig astma.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter	461	580	700	822	945
Budsjettvirkning dersom Spiriva Respimat får forhåndsgodkjent refusjon	2 021 590	2 542 059	3 068 557	3 601 083	4 139 638

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med tiotropium vil ha en total årlig budsjettvirkning på 4 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

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.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 27-02-2020

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 05-03-2020

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 13-05-2020

Total saksbehandlingstid: 69 dager

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.

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage



Referanser:

1. Legemiddelverket. Refusjonsrapport. Tiotropium (Spiriva) til behandling av astma. 2016
Tilgjengelig fra:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurdering/S/Spiriva_astma_2016.pdf.
2. Norsk elektronisk legehåndbok. Astma hos barn (< 12 år) [oppdatert 23.04.2019]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/pediatri/tilstander-og-sykdommer/lunger-og-luftveier/astma-hos-barn/>.
3. Norsk elektronisk legehåndbok. Astma hos ungdom (≥ 12 år) og voksen [oppdatert 06.01.2020]. Tilgjengelig fra: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/obstruktive-sykdommer/astma_ungdom_voksen/.
4. Norsk forening for lungemedisin. Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne. Oktober 2019
Tilgjengelig fra:
<https://www.legeforeningen.no/contentassets/9768b9ea8ed94cfaa89598e18fb2945b/praktisk-veileder-for-alvorlig-astma-hos-voksne.pdf>.
5. Szefer SJ MK, Harper TI, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(5):1277-87.
6. Hamelmann E BJ, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unseld A, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1).