

Refusjonsrapport – preparat til behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for tiotropium (Spiriva) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Refusjonsberettiget bruk:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS ($FEV_1 \leq 65$ % av forventet verdi).						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
R 95	Kronisk obstruktiv lungesykdom			J 44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	
				J 43	Emfysem	
<u>Vilkår:</u>						
Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.						

Bakgrunn:

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en alvorlig sykdom som innebærer varig nedsatt lungefunksjon, uførhet og høy dødelighet. KOLS brukes som en fellesbetegnelse på tilstander som kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem. Tilstandene fører til at man er kronisk tett i brystet og har vedvarende pusteproblemer, noe som kan resultere i at oksygenopptaket ikke tilsvarer kroppens behov og fører til at daglige gjøremål ikke lenger kan gjennomføres som tidligere. Den vanligste årsaken til KOLS er røyking og forklarer to av tre tilfeller. Risikoen øker med økende tobakksforbruk og antall røykeår. I dag har om lag 200 000 nordmenn KOLS.

Generelt påvirker ikke legemiddelbehandling av KOLS sykdomsutvikling og dødelighet, men kan bedre eller redusere symptomene, redusere antall og alvorlighetsgrad av akutte forverrelser, bedre den generelle helsetilstanden og gi større toleranse ved anstrengelse. Valg av legemidler vil avhenge av pasientens sykdomsstadium, symptomer, grad av luftveisobstruksjon, hyppighet og alvorlighetsgrad av akutte forverrelser og generell helsetilstand.

Tiotropium er en langtidsvirkende reseptorantagonist som ofte betegnes som et antikolinergikum til bruk ved KOLS. Tiotropium virker lokalt ved å hemme den glatte lungemuskulatur i å trekke seg sammen (bronkokonstriksjon) og bidrar til at luftveiene

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

holdes åpne (relaksering). Effekten er vist til å vare i mer enn 24 timer, noe som muliggjør at dosen tas en gang per dag.

Resultat:

I en review-artikkel utarbeidet av Cochrane fra 2005 sammenlignes effekten av tiotropium med placebo og andre bronkodilatorer (ipratropium, salmeterol, formoterol) ved stabil KOLS med hensyn på symptomer, lungefunksjon, forverring (eksaserbasjoner) og sykehusinnleggelse. Hovedresultatene viser at tiotropium signifikant reduserer KOLS-relaterte forverring (OR 0,74; 95 % KI 0,66-0,83) og sykehusinnleggelse (OR 0,64; 95% KI 0,51-0,82) sammenlignet med placebo eller ipratropium. Tilsvarende effekter ble ikke vist når tiotropium ble sammenlignet med langtidsvirkende beta-2-agonister. Behandling med tiotropium forbedrer helse relatert livskvalitet og symptomskår hos pasienter med moderat og alvorlig KOLS, og kan trolig redusere fall i FEV₁.

Legemiddeløkonomisk analyse:

Refusjonssøker har foretatt en kostnadseffektivitetsanalyse der tiotropium sammenlignes med ipratropium og salmeterol. Det beregnes en kostnad per unngåtte forverring, og refusjonssøker finner at behandling med tiotropium er det dominante alternativet (dvs. er forbundet med bedre effekt og lavere kostnader) sammenlignet med begge referansealternativene. Behandling med tiotropium representerer en høyere legemiddelkostnad enn ipratropium og salmeterol. Effekten i form av reduserte antall forverring, sykehusinnleggelse og en bedring i lungefunksjon vil sannsynligvis øke livskvalitet og redusere de totale behandlingskostnader. Legemiddelverket mener derfor at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med tiotropium er kostnadseffektivt for pasienter med moderat til alvorlig KOLS.

Vedtak:

Til tross for en mangelfull og noe uklar refusjonssøknad, mener Legemiddelverket, etter en samlet vurdering, at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med tiotropium er kostnadseffektiv behandling av pasienter med moderat til alvorlig KOLS gitt at refusjonsvilkårene overholdes.

Statens legemiddelverk vedtar at Spiriva (tiotropium) innvilges refusjon etter § 2.

Med følgende vilkår:

- *Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS ($FEV_1 \leq 65\%$ av forventet verdi).*
- *Diagnosen må være verifisert ved spirometri.*
- *Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.*

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	6
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	6
3.1	INDIKASJON DET ER SØKT REFUSJON FOR	6
3.2	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	6
3.2.1	<i>Bakgrunn</i>	6
3.2.2	<i>Årsaker og risikofaktorer</i>	7
3.2.3	<i>Forekomst</i>	7
3.2.4	<i>Utvikling over tid</i>	8
3.2.5	<i>Sosiale ulikheter</i>	8
3.2.6	<i>Halvparten av tilfellene er ukjent</i>	8
3.3	DIAGNOSTISERING AV KOLS.....	9
3.4	ALVORLIGHETSGRAD – KLASSIFISERING AV KOLS	9
3.5	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	9
3.5.1	<i>Reduksjon av risikofaktorer / ikke-farmakologisk behandling</i>	9
3.5.2	<i>Behandling med legemidler</i>	10
3.5.3	<i>Behandling av KOLS i stabil fase</i>	10
3.5.4	<i>Behandling av akutte forverringer av KOLS</i>	10
4	BEHANDLING MED TIOTROPIUM (SPIRIVA)	10
4.1	VIRKEMEKANISME	10
4.2	SAMMENLIGNINGSALTERNATIV	11
4.3	MEDIKAMENTETTERLEVELSE	11
4.4	EFFEKTSTUDIER	11
4.5	EFFEKTOPPSUMMERING	12
4.5.1	<i>Effektstudier den legemiddeløkonomiske analysen bygger på</i>	13
4.6	AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED TIOTROPIUM	13
4.6.1	<i>Salgsutvikling</i>	13
4.6.2	<i>Individuell refusjon</i>	15
4.6.3	<i>Antall pasienter</i>	15
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV TIOTROPIUM (SPIRIVA)	16
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	16
5.1.1	<i>Modellstruktur</i>	16
5.1.2	<i>Tilstander</i>	17
5.1.3	<i>Forverringer</i>	17
5.1.4	<i>Sannsynligheter for overganger mellom helsetilstandene</i>	18
5.1.5	<i>Sannsynligheter for forverringer</i>	18
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSSALTERNATIV	19
5.3	KOSTNADSPERSPEKTIV	19
5.4	KOSTNADER.....	20
5.4.1	<i>Direkte kostnader</i>	20
5.4.2	<i>Indirekte og ubestemte kostnader</i>	20
5.4.3	<i>Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingssalternativer</i>	20
5.4.4	<i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i>	21
5.5	SENSITIVITETSANALYSE	21
5.6	KOSTNADSKONSEKVENSANALYSE.....	21
6	DISKUSJON	22

6.1	SAMMENLIGNINGSALTERNATIV	22
6.2	KOSTNADER.....	22
6.3	EFFEKTDATA FRA STUDIENE OG SAMMENHENG MED SANNSYNLIGHETER I MODELLEN	23
6.4	EFFEKT MÅL	23
6.4.1	<i>Resultater</i>	23
6.4.2	<i>Beregning av overgangssannsynligheter</i>	24
6.4.3	<i>Klassifisering av forverringer</i>	24
6.5	HELSETILSTANDER	25
6.6	ANALYSENS TIDSPERSPEKTIV	25
6.7	SENSITIVITETSANALYSER	25
6.8	EN TOTALVURDERING.....	26
7	KONKLUSJON	27
8	REFERANSER	28

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Boehringer Ingelheim Norway KS
Drengsrudbekken 25
Postboks 405
N-1373 Asker

Preparat: Spiriva
Virkestoff: tiotropium
Indikasjon: Tiotropium er indisert som bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

ATC-nr: R03BB04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 21-09-2007
Saksbehandling startet: 28-09-2007
Opphold i saksbehandlingen: 9 dager
Vedtak fattet: 07-05-2008
Saksbehandlingstid: 213 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Indikasjon det er søkt refusjon for

Refusjonssøker har søkt om refusjon kun for pasienter med moderat til alvorlig KOLS ($FEV_1 \leq 65\%$ av forventet verdi). Dette er en snevrere pasientpopulasjon enn hva den medisinske indikasjonen omfatter.

3.2 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

3.2.1 Bakgrunn

Bakgrunnsinformasjonen er i hovedsak hentet fra Folkehelseinstituttets hjemmeside "KOLS – fakta om kronisk obstruktiv lungesykdom" (1).

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en alvorlig sykdom som innebærer varig nedsatt lungefunksjon, uførhet og høy dødelighet. KOLS brukes som en fellesbetegnelse på tilstander som kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem. Tilstandene fører til at man er kronisk tett i brystet og har vedvarende pusteproblemer, noe som kan resultere i at oksygenopptaket ikke tilsvarer kroppens behov og føre til at daglige gjøremål ikke lenger kan gjennomføres som tidligere (2). Kronisk hoste og oppspytt om morgenen er de første tegnene på KOLS. Ved fysisk anstrengelse blir en tungpusten og får hoste. Ved mer alvorlige tilstander kan en få problemer også i hvile. Sykdommen gir betydelig funksjonshemming. Episoder der symptomene forverres betegnes eksaserbasjoner.

Når sigarettøyk, gasser eller svevestøv gjennom flere år irriterer luftveiene og utløser kronisk hoste og bronkitt, kan tilstanden utvikle seg til KOLS. Obstruktiv betyr at noe er trangt, ved KOLS er det hevelser og unormalt mye slimproduksjon i de små bronkiegrenene i lungene, og dette hemmer luftstrømmen. Lungevevet kan også være mindre elastisk enn før. I tillegg har de fleste med KOLS mer eller mindre emfysem, noe som innebærer at lungeblærene er skadet og redusert i antall. Dette reduserer evnen til å ta opp oksygen. KOLS-pasienter kan også få astmatiske anfall, fordi slimhinnene er betente og reaktive. Under anfallet trekker luftrørgrenene seg sammen, slik at det blir enda trangere i brystet. Særlig blir det tungt å puste ut. Ulike irriterende stoffer og virusinfeksjoner kan utløse slike anfall.

3.2.2 Årsaker og risikofaktorer

Den vanligste årsaken til KOLS er røyking og forklarer to av tre tilfeller. Risikoen øker med økende tobakksforbruk og antall røykeår. Sammenlignet med ikke-røykere har røykere i gjennomsnitt 4,2 ganger større risiko og eks-røykere 3,6 ganger økt risiko for KOLS. Risikoen øker med høyere tobakksforbruk. Personer som har røykt 20 sigaretter daglig i 20 år har 6 ganger høyere risiko for KOLS enn personer som ikke har røykt (3).

Luftforurensing i arbeidsmiljøet eller utendørs kan også føre til KOLS. Personer som arbeider i et miljø med bl.a. kvartsstøv og metallholdige gasser, eller som arbeider i gruver og tunneler, har økt risiko for sykdommen. Det er mulig at fysisk inaktivitet og kostholds faktorer også kan påvirke risikoen, men foreløpig mangler det dokumentasjon på dette (4). Arvelige faktorer spiller inn når det gjelder den enkeltes risiko for å utvikle KOLS.

3.2.3 Forekomst

En befolkningsundersøkelse fra Hordaland i 1996-97 viser at om lag sju prosent eller om lag én av 14 nordmenn i alderen 26-82 år har KOLS (5). Undersøkelsen er gjennomført etter de såkalte GOLD-kriteriene (6), der maksimalt utåndingsvolum er testet etter bruk av et luftveisutvidende middel. Hvis vi antar at forekomsten er den samme i resten av landet, innebærer det at om lag 200 000 voksne personer har KOLS.

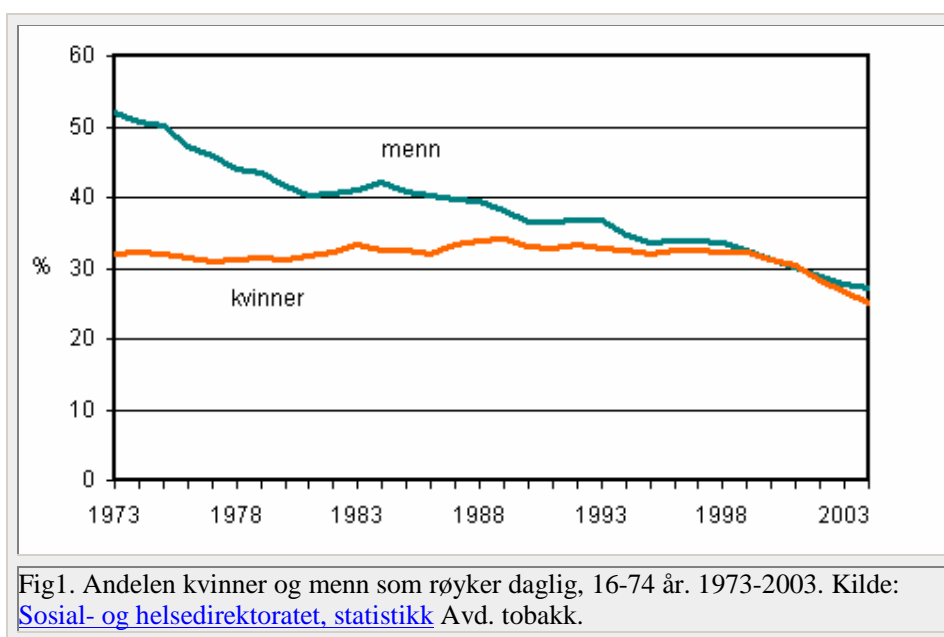
Hordalandsundersøkelsen viser at mer enn ni av ti har mild eller moderat KOLS. Dette tilsier at av de 200 000 som en antar har KOLS i Norge i dag, vil snaut 20 000 ha alvorlig sykdom. Det innebærer blant annet at lungekapasiteten er under 50 prosent av det som forventes for alderen.

Menn er rammet hyppigere enn kvinner, dette bildet er under forandring. I USA er KOLS likt fordelt mellom kjønnene (6).

En ni år lang oppfølgingsundersøkelse fra Hordaland i perioden 1987-1996 viser at om lag 0,7 prosent av voksne i alderen 18-74 år får KOLS hvert år. Omregnet for hele befolkningen innebærer det at om lag 20 000 voksne rammes i året. Forekomsten er høyest for aldersgruppen 60-74 år, av disse utviklet nesten én av fem (19 prosent) KOLS i niårsperioden. Tilsvarende for aldersgruppen 45-49 år var ti prosent (3).

3.2.4 Utvikling over tid

Det forventes at KOLS vil fortsette å øke i befolkningen, særlig blant kvinner. Kvinner begynte tidsmessig å røyke seinere enn menn (fig 1), og ligger derfor etter i tid når det gjelder utvikling av kroniske lungesykdommer. Mange kvinner som har røykt i mange år, kommer nå i en alder hvor risikoen for KOLS øker. For årene framover kan en tenke seg at mer fokus på KOLS kan medføre at flere får diagnosen, og antall pasienter med diagnosen KOLS øker. Hvis en økende andel slutter å røyke og/eller kommer til behandling tidlig i forløpet, kan symptomene mildnes og antall pasienter reduseres (7).



Figur 1 Andelen kvinner og menn som røyker daglig

3.2.5 Sosiale ulikheter

Personer med kun grunnskoleutdanning har tre ganger høyere risiko for KOLS enn personer med universitetsutdanning. Dette gjelder også når en tar hensyn til røykevaner og yrke. En kjenner ikke de underliggende årsakene, men forhold gjennom hele livet kan ha betydning. Faktorer i søkelyset er blant annet fødselsvekt og luftveisinfeksjoner i barndommen og miljøfaktorer som kosthold, luftforurensing og boligstandard gjennom livsløpet. Slike faktorer varierer med sosioøkonomisk status (3, 5, 8, 9).

3.2.6 Halvparten av tilfellene er ukjent

Hordalandsundersøkelsen viser at under halvparten (43 prosent) av dem som fikk diagnosen gjennom oppfølgingsundersøkelsen i 1995-96, hadde vært diagnostisert hos lege tidligere. En må derfor anta at mange lever med sykdommen uten å vite om det.

3.3 Diagnostisering av KOLS

Generelt bør diagnosen KOLS bekreftes med spirometri. Spirometri er en metode som måler hvor raskt lungene kan fylles og tømmes. Måling av lungekapasitet med spirometri er en objektiv måte å stille diagnosen KOLS og gir mulighet til samtidig å vurdere alvorlighetsgrad av sykdommen. Ved spirometri bestemmes

FVC – (Forsert Vitalkapasitet): Den maksimale mengde luft man klarer å blåse ut når man har fylt lungene maksimalt og presser alt ut.

FEV₁ – (Forsert ekspirasjonsvolum i løpet av 1 sekund): Gir et mål på hvor raskt lungene kan tømmes.

FEV₁ påvirkes av høyde, vekt, alder og etnisitet og vurderes best som en prosent av forventet normal verdi. Hos friske voksne ligger ofte FEV₁/FVC ratioen mellom 70-85%. Ved riktig utført spirometri indikerer en verdi under 70 % en obstruksjon i luftveiene og dermed en mulig KOLS (6).

3.4 Alvorlighetsgrad – klassifisering av KOLS

KOLS klassifiseres etter alvorlighetsgrad og inndeles i fire stadier etter GOLD-kriteriene (6):

Stadium 0 – Risikopasient

Kronisk hoste og slimproduksjon; lungefunksjon fremdeles normal.

Stadium 1 – Mild KOLS

Mild luftstrømsbegrensning ($FEV_1/FVC < 70\%$, men $FEV_1 \geq 80\%$ av forventet) og vanligvis, men ikke alltid, kronisk hoste og slimproduksjon.

Stadium 2 – Moderat KOLS

Økende luftstrømsobstruksjon ($30\% \leq FEV_1 < 80\%$ av forventet), og vanligvis progresjon av symptomer, med kortpustethet, typisk ved anstrengelse. Akutte forverrelser (eksaserbasjoner) sees oftest hos pasienter med $FEV_1 < 50\%$ av forventet verdi.

Stadium 3 – Alvorlig KOLS

Alvorlig luftstrømsobstruksjon ($FEV_1 < 30\%$ av forventet) og svikt i respirasjon eller kliniske tegn på hjertefeil i høyre del av hjertet. Pasienter kan ha alvorlig KOLS (Stadium 3), selv om FEV_1 er $> 30\%$ av forventet, når nevnte komplikasjoner er tilstede. Ved dette stadium er pasientens livskvalitet svært redusert og forverrelser kan være livstruende.

3.5 Eksisterende behandlingsmuligheter

3.5.1 Reduksjon av risikofaktorer / ikke-farmakologisk behandling

Røykeslutt er den mest effektive intervensjonen for å minske risikoen for utvikling av KOLS og for å bremse utvikling eller fall i lungefunksjon. I tillegg bør man unngå å bli eksponert for

luftforurensning. Øvrige tiltak kan omfatte regelmessig aktivitet, rehabilitering (øvelser, kostholdsråd, sykdomsmestring), hjemmebehandling med oksygen og eventuelt kirurgisk behandling (lungetransplantasjon).

3.5.2 Behandling med legemidler

Generelt påvirker ikke legemiddelbehandling av KOLS sykdomsutvikling og dødelighet, men kan bedre eller redusere symptomene, redusere antall og alvorlighetsgrad av akutte forverrelser, bedre den generelle helsetilstanden og gi større toleranse ved anstrengelse. Valg av legemidler vil avhenge av pasientens sykdomsstadium, symptomer, grad av luftveisobstruksjon, hyppighet og alvorlighetsgrad av akutte forverrelser og generell helsetilstand.

3.5.3 Behandling av KOLS i stabil fase

Når pasienter med KOLS er i en stabil fase kan følgende legemiddelgrupper benyttes enten alene eller i kombinasjon:

- Bronkodilatorer: Er sentrale og brukes ved symptomatisk behandling av KOLS.
 - o Adrenerge beta-2-agonister
 - Kortidsvirkende (eks. salbutamol)
 - Langtidsvirkende (eks. salmeterol, formeterol)
 - o Antikolinergika
 - Ipratropium
 - Tiotropium
 - o Metylxantiner
- Inhalasjonssteroider
- Slimløsende legemidler

3.5.4 Behandling av akutte forverring av KOLS

Hvilken behandling som er nødvendig avhenger av blant annet grad av forverring og pasientens kompetanse/ferdighet i å mestre forverringene og kan dermed grovt inndeles i hjemmebehandling og sykehusbehandling. Hjemmebehandling av forverrelser omfatter i hovedsak å øke dosen/frekvensen av bronkodilatorer. Ved alvorlige forverrelser må pasienten behandles på sykehus.

4 BEHANDLING MED TIOTROPIUM (SPIRIVA)

4.1 Virkemekanisme

Tiotropium er en langtidsvirkende reseptorantagonist som ofte betegnes som et antikolinergikum til bruk ved kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Tiotropium virker lokalt ved å hemme den glatte lungemuskulatur i å trekke seg sammen (bronkokonstriksjon) og bidrar til at luftveiene holdes åpne (relaksering). Effekten er vist til å vare i mer enn 24 timer, noe som muliggjør at dosen tas én gang per dag (10).

4.2 Sammenligningsalternativ

I effektstudier og i refusjonssøknaden er behandling med tiotropium sammenlignet med ipratropium. Dette synes plausibelt da begge legemidler er klassifisert som bronkodilaterende antikolinergika, og har strukturlikheter og lignende virkemekanismer. Hovedforskjellen synes å være at tiotropium er mer reseptorspesifikk og har en vesentlig lengre virketid enn ipratropium. Fordi tiotropium har en langsom frisetting fra spesifikke reseptorer i lungene (M_3 -reseptorer), kan legemidlet doseres én gang per dag. Dette i motsetning til ipratropium som må doseres inntil 4 ganger per dag for å kunne ha optimal effekt. I effektstudiene som inngår i den legemiddeløkonomiske modellen er det også inkludert data fra studier der tiotropium er sammenlignet med salmeterol. I den aktuelle studien (11) viser resultatene mindre forskjeller (ikke signifikante) mellom tiotropium og salmeterol med hensyn på effektmålene. Legemiddelverket har i vurderingen av analysen hovedsakelig fokusert på sammenligningen mellom tiotropium og ipratropium. Dette fordi denne sammenligningen synes å være mest relevant med hensyn på hvilke pasienter behandling med tiotropium faktisk vil fortrenge.

4.3 Medikamentetterlevelse

Da tiotropium kun tas én gang per dag er det sannsynlig at medikamentetterlevelsen er bedre enn for legemidler som må tas flere ganger per dag. Dermed vil man kunne forvente at pasienter i større grad får den ønskede effekt legemidlet har.

4.4 Effektstudier

Spiriva (tiotropium) fikk markedsføringstillatelse i 2002 for indikasjonen bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos pasienter med KOLS. Effektdokumentasjonen som lå til grunn for markedsføringstillatelsen besto av et studieprogram der alle studiene var randomiserte og dobbeltblinde og omfattet til sammen 2663 pasienter (1308 fikk tiotropium). Fire studier som gikk over ett år var placebokontrollerte, mens to studier som var både salmeterol- og placebokontrollerte varte i seks måneder.

Lungefunksjon og helserelevante parametere som åndenød, forverring (eksaserbasjoner) og livskvalitet ble studert. Studiene viste at tiotropiumbromid, gitt en gang daglig, ga en signifikant bedring i lungefunksjonen (forsert ekspiratorisk volum over ett sekund, FEV₁ og forsert vitalkapasitet, FVC) innen 30 minutter etter første dose. Virkningen vedvarte i 24 timer. Farmakodynamisk steady state ble nådd i løpet av en uke. Vanligvis ble maksimal bronkodilatasjon observert fra tredje dag. Tiotropiumbromid ga en signifikant bedring i PEF_R (peak expiratory flow rate) morgen og kveld, målt ved pasientenes daglige registreringer. Den bronkodilaterende effekten av tiotropiumbromid vedvarte over en ettårs behandlingsperiode uten tegn til toleranseutvikling.

Den betydning bedringen av dyspné hadde på anstrengelsestoleranse ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier av 433 pasienter med KOLS. I disse studiene ga 6 ukers behandling med Spiriva en signifikant bedring i symptombegrenset utholdenhet på ergometersykkel ved 75 % av maksimal arbeidskapasitet på 19,7 % (studie A: 640 sekunder med Spiriva vs. 535 sekunder med placebo sammenlignet med 492 sekunder før behandling) og 28,3 % (studie B: 741 sekunder med Spiriva vs. 577 sekunder med placebo sammenlignet med 537 sekunder før behandling).

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av 1829 pasienter med moderat til svært alvorlig KOLS, ga tiotropiumbromid en statistisk signifikant reduksjon i andelen pasienter som opplevde eksaserbasjoner av KOLS (32,2 % til 27,8 %) og en statistisk signifikant reduksjon i antall eksaserbasjoner på 19 % (1,05 til 0,85 tilfeller pr. pasientår med eksponering). 7,0 % av pasientene i tiotropiumbromidgruppen og 9,5 % av pasientene i placebogruppen ble innlagt på sykehus pga eksaserbasjon av KOLS ($p=0,056$). Antall sykehusinnleggelser pga. KOLS ble redusert med 30 % (0,25 til 0,18 tilfeller pr. pasientår med eksponering).

4.5 Effektoppsummering

I en review-artikkel utarbeidet av Cochrane fra 2005 (12) sammenlignes effekten av tiotropium med placebo og andre bronkodilatorer (ipratropium, salmeterol, formoterol) ved stabil KOLS med hensyn på symptomer, lungefunksjon, forverringer (eksaserbasjoner) og sykehusinnleggelser. Hovedresultatene viser at tiotropium signifikant reduserer KOLS-relaterte forverringer (OR 0,74; 95 % KI 0,66-0,83) og sykehusinnleggelser (OR 0,64; 95% KI 0,51-0,82) sammenlignet med placebo eller ipratropium. Tilsvarende effekter ble ikke vist når tiotropium ble sammenlignet med langtidsvirkende beta-2-agonister. Økningen i FEV₁ og FVC fra baseline var signifikant større hos pasienter som ble behandlet med tiotropium enn de som ble behandlet med placebo, ipratropium og langtidsvirkende beta-2-agonister over en periode på 6-12 måneder. I løpet av et år ble fall i lungefunksjon målt til å være 30 ml mindre hos pasienter som ble behandlet med tiotropium versus placebo – og ipratropiumpasienter. Tilsvarende data var ikke tilgjengelig for pasienter som var behandlet med langtidsvirkende beta-2-agonister. Pasienter som ble behandlet med tiotropium hadde økt forekomst av munntørhet. Behandling med tiotropium forbedrer helserelatert livskvalitet og symptomskår hos pasienter med moderat og alvorlig KOLS, og kan trolig redusere fall i FEV₁. For å kunne vise effekt på dødelighet og endringer i FEV₁ i kombinasjonsbehandling med langtidsvirkende beta-2-agonister er det behov for lengre oppfølgingsstudier. Tilsvarende effektstudier over en lengre tidsperiode er også nødvendig for å kunne vurdere effekten av tiotropium hos pasienter med mild eller veldig alvorlig KOLS.

4.5.1 Effektstudier den legemiddeløkonomiske analysen bygger på

Utgangspunktet for beregninger av overgangssannsynligheter mellom de ulike helsetilstandene og sannsynlighetene for å oppleve en alvorlig eller svært alvorlig forverring, bygger på data fra to kliniske studier; En randomisert studie over 1 år av tiotropium versus ipratropium (11) og data fra den 6 måneder lange randomiserte studien som sammenligner tiotropium med salmeterol (13). Nedenfor er en kort oppsummering av disse studiene.

Vincken og medarbeidere (11)

En randomisert dobbeltblind studie over 1 år som sammenligner tiotropium én gang daglig med ipratropium fire ganger daglig hos pasienter med $FEV_1 \leq 65\%$, tidligere røykehistorie og som var eldre enn 40 år. Resultatene viste blant annet signifikant bedring i lungefunksjon og redusert bruk av salbutamol (korttidsvirkende beta-2-agonist). Videre reduserte tiotropium antall forverringer og tid til første sykehusinnleggelse grunnet KOLS sammenlignet med ipratropium. Bivirkningsprofilen var tilsvarende som for ipratropium med unntak av en økning i munntørret hos de som hadde brukt ipratropium.

Brusco og medarbeidere (13)

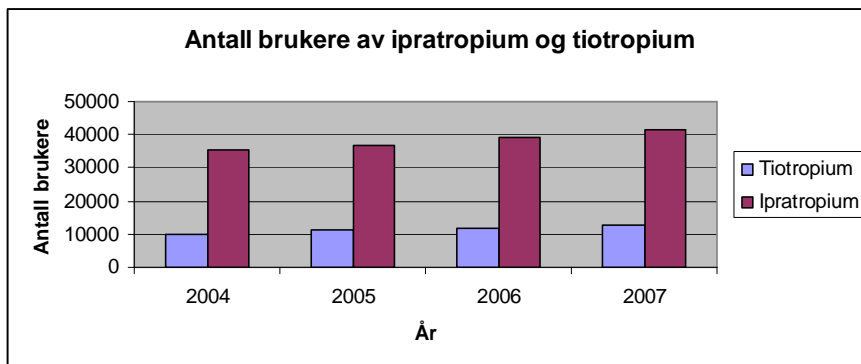
En randomisert dobbeltblind studie over 6 måneder som sammenligner én daglig dosering av tiotropium med to ganger daglig salmeterol (langtidsvirkende beta-2-agonist) hos pasienter med $FEV_1 \leq 65\%$, tidligere røykehistorie og som var eldre enn 40 år. I studien inngikk 1207 pasienter hvor av 402 fikk tiotropium, 405 fikk salmeterol og 400 fikk placebo. Generelt viste behandling med tiotropium signifikante forskjeller på effektmålene (forekomst av forverringer, sykehusinnleggelser, totaldødelighet, endringer i lungefunksjon (spirometriske målinger) og skåringsskjemaer for lungefunksjon sammenlignet med placebo, men det var mindre forskjeller mellom tiotropium og salmeterol. Likevel konkluderer forfatterne med at behandling med tiotropium hadde en positiv innvirkning på både antall og grad av forverring ved KOLS, sykehusinnleggelser, antall dager på sykehus og andre relevante helsetilstander.

4.6 Aktuelle kandidater for behandling med tiotropium

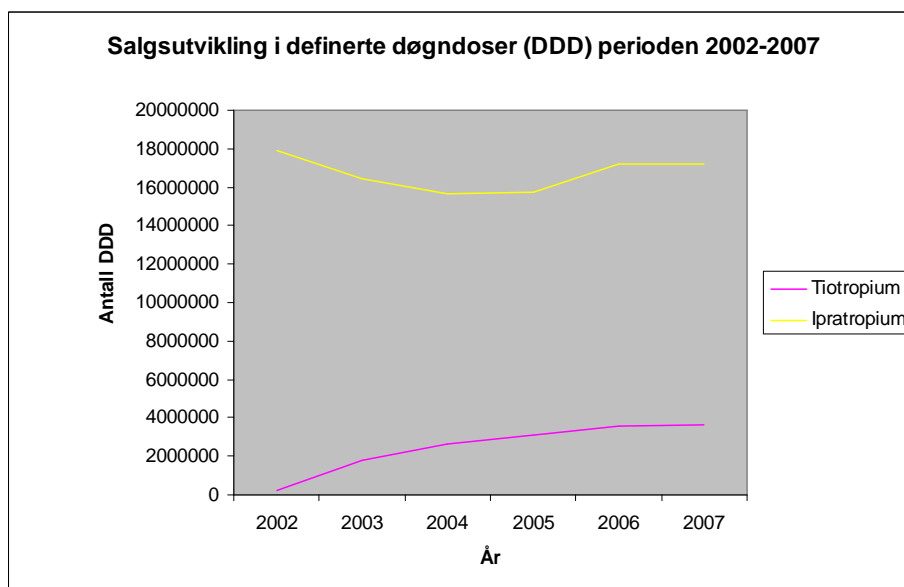
4.6.1 Salgsutvikling

Spiriva (tiotropium) har vært markedsført i Norge siden høsten 2002 og har hatt en jevn økning i antall brukere hvert år. Tilsvarende økning i antall brukere kan også observeres for ipratropium. Ipratropium er et bronkodilaterende legemiddel der både virkemekanisme og struktur ligner tiotropium. Årsaken til økning i antall brukere generelt, skyldes i hovedsak at antall KOLS-pasienter øker. Figur 3 og 4 viser salget av tiotropium og ipratropium i perioden 2002-2007 i definerte døgndoser (DDD) og i AUP-kroner (apotekenes utsalgspris). For tiotropium ser vi en generell økning i både DDD og AUP, mens for ipratropium er det en liten nedgang i salget i perioden 2003-2005, før man kan observere en stigning i salget frem mot 2007. Det er viktig å påpeke at salgstallene for ipratropium er totale og inneholder alle formuleringer (spray, pulver, væske), mens tallene for tiotropium kun omfatter pulver. Dette medfører at man ikke nødvendigvis direkte kan sammenligne salgskurvene da de ulike

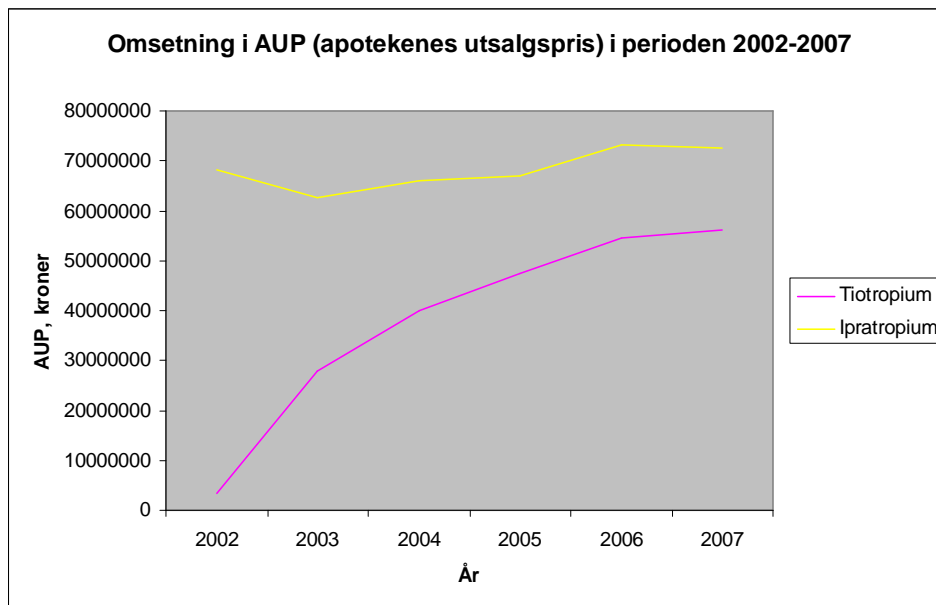
formuleringene kan representere ulike pasientgrupper med hensyn på alvorlighet. Eksempelvis vil pasienter med svært alvorlig KOLS i hovedsak benytte inhalasjonsvæske, mens de med mildere KOLS kan eksempelvis benytte spray.



Figur 2 Antall brukere av ipratropium og tiotropium



Figur 3 Salgsutvikling i definerte døgndoser av tiotropium og ipratropium i perioden 2002-2007



Figur 4 Omsetning i AUP av tiotropium og ipratropium i perioden 2002-2007

4.6.2 Individuell refusjon

Det kan søkes om individuell refusjon for behandling med tiotropium. NAV krever at spirometri skal være utført, FEV_1 skal være $\leq 65\%$, og at pasienten skal ha forsøkt ipratropium tidligere. Allmennleger kan søke om individuell refusjon og det er ikke krav om at behandling skal være påbegynt hos spesialist. Tallmateriale fra NAV viser at majoriteten av pasienter som behandles med tiotropium har fått innvilget individuell refusjon. Dette utgjorde i 2007 om lag 10 500 pasienter. I tallmaterialet inngår ikke pasienter som fikk tiotropium etter bidragsordningen.

4.6.3 Antall pasienter

Refusjonssøker forventer en økning i antall brukere av tiotropium i løpet av de neste fem år på om lag 5000 pasienter. Dette tilsvarer en økning i underkant av 8 % per år. Ser vi på salgsutviklingen siden 2004 har antall brukere generelt økt med om lag 6 % per år, mens antall nye personer som har fått innvilget individuell refusjon årlig har siden 2005 økt med ca 10 %. Gitt at kun pasienter med en $FEV_1 \leq 65\%$ får behandling med tiotropium og at denne pasientgruppen ikke øker mer enn forventet, vil et vedtak om forhåndsgodkjent refusjon ikke medføre at bagatellgrensen overskrides.

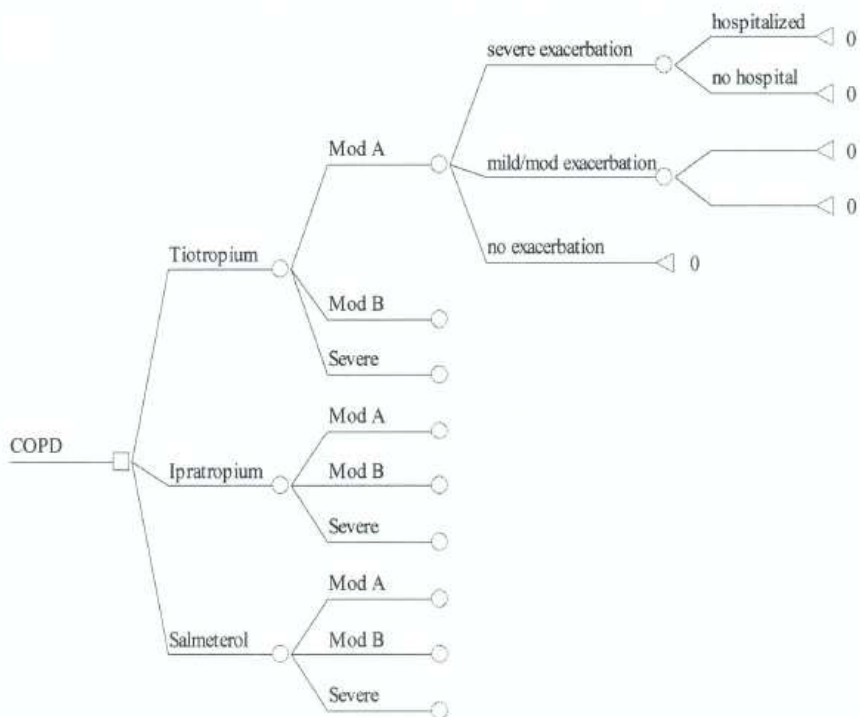
5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV TIOTROPIUM (SPIRIVA)

Refusjonssøker har foretatt en kostnadseffektivitetsanalyse der tiotropium sammenlignes med ipratropium og salmeterol. Det beregnes en kostnad per unngåtte forverring, og refusjonssøker finner at behandling med tiotropium er det dominante alternativet (dvs. er forbundet med bedre effekt og lavere kostnader) sammenlignet med begge referansealternativene.

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det benyttes en Markovmodell med varighet på ett år. Modellen er delt inn i sykler med en varighet på én måned. (Den første syklusen har en varighet på kun 8 dager. Dette har bakgrunn i at man i de kliniske studiene observerte en effekt på lungefunksjon allerede innen de første åtte dagene.) Modellen henter data fra kliniske studier som sammenligner tiotropium og ipratropium, tiotropium, salmeterol og placebo og tiotropium og placebo (13), (11), (14). Det benyttes en piggyback kostnadsanalyse. Det vil si at data for ressursbruk er hentet fra de kliniske studiene.

5.1.1 Modellstruktur



Figur 3 Grafisk presentasjon av Markovmodellen

Figuren over viser modellstrukturen. Vi ser at pasientene som lider av KOLS i modellen kan behandles med tiotropium, ipratropium eller salmeterol. Sykdommen kan ha tre ulike alvorlighetsgrader (tilstander): Moderat A, Moderat B og Alvorlig (Severe). Pasienten kan bevege seg mellom de ulike tilstandene. Pasienten kan, med en viss sannsynlighet, også oppleve en forverring (exacerbation). En forverring kan enten være alvorlig (severe) eller mild/moderat. En slik forverring kan kreve sykehusinnleggelse (hospitalization) eller ingen sykehusbehandling (no hospitalization). Tilstandene og forverringene er nærmere beskrevet i det følgende.

5.1.2 Tilstander

Pasientene kan befinne seg i tre ulike tilstander avhengig av hvor alvorlig sykdommen er: Moderate A, Moderate B og Severe. Alvorlighetsgraden avhenger av nivå på FEV₁ % og er basert på GOLD-kriterier (6). Tabellen nedenfor viser hvilke nivåer på FEV₁ som tilsvarer de ulike tilstandene. Vi ser at for pasienter med en FEV₁ på mellom 50 og 80 prosent, klassifiseres sykdommen som Moderate A, mens pasienter med tilstanden Severe, har en FEV₁ på mindre enn 30 prosent.

Tabell 1 Klassifisering i ulike tilstander og pasientdistribusjon ved baseline

Diseases states	FEV ₁ (%)	Distribution (%)
Moderate A	50% ≤ FEV ₁ < 80%	30%
Moderate B	30% ≤ FEV ₁ < 50%	43%
Severe	FEV ₁ < 30%	27%

Kolonnen helt til høyre i tabellen viser refusjonssøkers antagelser om fordeling mellom de ulike tilstandene ved starten av simuleringen (baseline). Fordeling av pasienter i de ulike gruppene ved starten av simuleringen er basert på upubliserte data fra the Norwegian Standard of Care project som ble foretatt i forbindelse med søknad om refusjon i 2002.

Pasienten kan bevege seg mellom de ulike tilstandene. Sannsynlighetene for overganger mellom tilstandene er beregnet med utgangspunkt i data fra de kliniske studiene (13), (11), (14).

5.1.3 Forverringer

En forverring er definert som en forverring av symptomer som varer i mer enn 3 dager, og har vært klassifisert som mild, moderat eller alvorlig, basert på graden/intensiteten av forverringen:

- Mild forverring: Oppmerksom på en endring eller et symptom, men dette er lett tolerert.
- Moderat forverring: Forverring som påvirker normalt aktivitetsnivå.
- Alvorlig forverring: Umuliggjør eller hindrer muligheten for arbeid eller normalt aktivitetsnivå.

Klassifisering i henhold til graden av forverring ble foretatt ved oppfølgingsbesøk i studiene og var basert på legens vurdering.

I de ipratropium-kontrollerte studiene (11), var kostnadene knyttet til alvorlig forverring veldig høye sammenlignet med moderate og milde. Refusjonssøker har derfor klassifisert forverringer i to kategorier: alvorlig og ikke-alvorlig.

5.1.4 Sannsynligheter for overganger mellom helsetilstandene

Overgangssannsynlighetene er hentet fra de kliniske studiene (13), (11), (14). Her målte man FEV₁ ved baseline og deretter regelmessig i forbindelse med hvert oppfølgingsbesøk. Basert på disse målingene ble pasientene klassifisert i en av de tre ulike tilstandene ved hvert besøk.

I modelleringen tar man utgangspunkt i at behandling gir en umiddelbar forbedring i sykdomstilstanden innen de første åtte dagene etter igangsetting av behandling. Etter disse åtte dagene antar man at sykdomsprogresjonen er konstant over tid. Når det gjelder overgangssannsynligheter for den første syklusen (de første 8 dagene), beregnes disse ved å måle forskjellen mellom antall pasienter i de ulike tilstandene ved baseline og ved første oppfølgingsbesøk. For de påfølgende syklene, beregner man overgangssannsynligheter ved å måle forskjellen mellom antall pasienter i de ulike tilstandene mellom det første oppfølgingsbesøket og det siste oppfølgingsbesøket og kalkulere månedlige rater ut fra disse¹.

Overgangssannsynligheter for tiotropium ble beregnet med bakgrunn i studiene (13), (11), (14) og vektet med hensyn på andel pasienter behandlet med tiotropium i hver enkelt studie relativt til totalt antall pasienter behandlet med tiotropium i studiene til sammen. Overgangssannsynlighetene for ipratropium og salmeterol ble beregnet ved å se på de relative effektforskjellene vs. tiotropium i de direkte sammenlignende studiene, hhv (11) og (13), og multiplisere disse med de tilsvarende sannsynlighetene beregnet for tiotropium.

Standardfeilene (SE) ble beregnet², og en Dirichlet-distribusjon ble tillagt sannsynlighetene. Det ble foretatt en Monte Carlo-simulering der verdier ble tilfeldig trukket fra disse distribusjonene.

5.1.5 Sannsynligheter for forverringer

Forverringer ble også registrert hos pasientene ved hvert oppfølgingsbesøk i de kliniske studiene. Studiene gav således data på antall måneder en pasient befant seg i hver enkelt tilstand og antall forverringer som inntraff i den enkelte tilstanden.

¹ Det var forskjeller mellom studiene med hensyn på hvilke tidspunkt oppfølgingsbesøkene forekom og varighet av studiene. Sannsynlighetene måtte derfor omregnes slik at den første sykelen tilsvarte en periode på åtte dager, og de påfølgende syklene tilsvarte en periode på én måned. For studiene som sammenligner tiotropium og salmeterol, antas det at effekten etter studiens varighet på seks måneder (dvs. de siste seks månedene opp til ett år) er lik som for de foregående syklene.

² SE ble beregnet vha formelen $(P \times (1-P)/N)^{1/2}$, der P er sannsynligheten for å bevege seg mellom to tilstander og N er antall pasienter som befinner seg i tilstanden ved begynnelsen av syklusen.

På bakgrunn av disse dataene fra effektstudiene (13), (11), (14), ble sannsynligheten for en forverring ved behandling med tiotropium, gitt at pasienten befinner seg i en gitt tilstand, beregnet som summen av antall forverringer knyttet til tilstanden dividert på summen av tid tilbrakt i denne tilstanden for alle studiene³. For ipratropium og salmeterol, ble sannsynligheter for forverringer relativ til tiotropium hentet fra hver enkelt studie, hhv (11, 13). Denne relative sannsynligheten ble så multiplisert med forverringssannsynligheten for tiotropium beregnet ovenfor.

Standardfeilen ble estimert ved å foreta 5000 simuleringer der inputparametrene var antall forverringer og måneder tilbrakt i hver tilstand. Sannsynligheter ble tilfeldig trukket fra en Beta-distribusjon.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

Refusjonssøker beregner følgende gjennomsnittlige antall forverringer per pasient i modellens tidshorisont (ett år). Tabellen nedenfor viser at behandling med tiotropium gir lavere antall forverringer, både når det gjelder alvorlige og ikke-alvorlige forverringer, sammenlignet med både ipratropium og salmeterol.

Tabell 2 Gjennomsnittlig antall forverringer per pasient for de ulike behandlingsalternativene

Type forverring	Tiotropium	Ipratropium	Salmeterol
Alvorlig	0,13	0,25	0,16
Ikke-alvorlig	0,76	0,95	0,91
Totalt	0,89	1,20	1,07
Forskjell vs. tiotropium		0,31	0,18

5.3 Kostnadsperspektiv

Den legemiddeløkonomiske analysen tar et norsk helsetjenesteperspektiv. Kun direkte kostnader inkluderes i analysen. Man antar at det ikke er forskjeller i ressursbruk mellom de ulike behandlingsalternativene når det gjelder vedlikeholdsbehandling og behandling ved forverring. Estimerer på ressursbruk avhenger derfor kun av alvorligheten av tilstanden og av eventuelle forverringer, som igjen avhenger av behandlingsalternativ. Gitt alvorlighet av sykdommen og type forverring er ressursbruken lik for de tre alternativene. Legemiddelkostnadene (dvs. prisen på legemidlene) er imidlertid naturlig nok ulik for de tre alternativene.

³ For eksempel er sannsynligheten for en forverring gitt at pasienten befinner seg i Moderat B, beregnet som (Summen av antall forverringer for pasienter når de befinner seg i Moderat B / Summen av antall måneder pasientene til sammen tilbringer i Moderat B)

5.4 Kostnader

Medisinske kostnader er beregnet på grunnlag av ressursbruken som er observert i de kliniske studiene. I studiene er effektforskjeller mhp. sykehusinnleggelser, legebesøk og dager med nedsatt aktivitet presentert. Det er kun direkte kostnader som inkluderes i analysen, så indirekte kostnader, representert ved for eksempel kostnader knyttet til nedsatt aktivitet, er ikke inkludert i beregningene.

5.4.1 Direkte kostnader

Legemiddelkostnadene er beregnet på grunnlag av legemiddelbruken i de kliniske studiene. Det er innhentet norske priser fra Legemiddelverkets prisdatabase. I tillegg til legemiddelkostnadene for de tre behandlingsalternativene, er det også beregnet kostnader for andre legemidler, som eksempelvis influensavaksine, steroider, antibiotika og oksygen. Andre direkte kostnader inkludert i analysen er kostnader ved legebesøk (allmenlege og spesialist), innleggelse på sykehus, akuttbehandling og spirometri.

5.4.2 Indirekte og ubestemte kostnader

Indirekte og ubestemte kostnader inkluderes ikke i analysen. Det er, i tillegg til den legemiddeløkonomiske analysen, utarbeidet en kostnadskonsekvensanalyse som hevdes å ta et samfunnmessig perspektiv der man også tar hensyn til indirekte kostnader. Denne er nærmere beskrevet i 5.6.

5.4.3 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Refusjonssøker argumenterer for at det ikke skilles på annen behandling mellom preparatene, slik at det kun er kostnaden for det aktuelle legemiddelet (tiotropium, ipratropium og salmeterol) og overgangssannsynligheter mellom tilstander og forverringer som gir forskjeller i kostnader. Prisen på tiotropium er høyere enn prisen på ipratropium og salmeterol.

Det beregnes at behandling med tiotropium medfører mindre bruk av andre helseressurser enn sammenligningsalternativene, og refusjonssøker konkluderer med at behandling med tiotropium derfor vil gi lavere totale kostnader enn behandling med alternativene på tross av at prisen på tiotropium er høyere enn for ipratropium og salmeterol. Tabell 3 viser en oversikt over de direkte kostnadene knyttet til de ulike behandlingsalternativene beregnet i analysen. Vi ser at kostnadene knyttet til behandling med tiotropium er lavest, mens ipratropium beregnes å medføre de høyeste kostnadene, drevet av høye kostnader knyttet til forverringer.

Tabell 3 Direkte kostnader for de tre behandlingsalternativene

Type kostnad	Tiotropium	Ipratropium	Salmeterol
Legemiddel	4 354	982	2 913
Vedlikeholdsbehandling	4 765	5 054	4 992
Forverringer	13 549	22 773	16 111
Totale direkte kostnader	22 668	28 809	24 016

5.4.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Med bakgrunn i effektestimater og kostnadsestimater presentert ovenfor, beregner refusjonssøker inkrementelle kostnadseffektivitetsrater for de to referansealternativene. Denne raten er i dette tilfellet definert som inkrementell kostnad per unngåtte forverring. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten i sammenligningen med ipratropium er NOK – 19 810, mens det tilsvarende tallet for sammenligningen med salmeterol er NOK – 7 489. De negative verdiene på disse ratene reflekterer at refusjonssøker beregner at tiotropium både er kostnadsbesparende og mer effektivt. Det vil si at tiotropium er det dominante alternativet i begge sammenligningene i analysen.

Tabell 4 Inkrementelle kostnader per unngåtte forverring

	Tiotropium	Ipratropium	Salmeterol
Forverring			
Alvorlig	0,13	0,25	0,16
Ikke-alvorlig	0,76	0,95	0,91
Totalt	0,89	1,20	1,07
Forskjell vs. tiotropium		0,31	0,18
Kostnader			
Legemiddel	4 354	982	2 913
Vedlikeholdsbehandling	4 765	5 054	4 992
Forverring	13 549	22 773	16 111
Totale direkte kostnader	22 668	28 809	24 016
Inkrementell kostnader		- 6 141	- 1 348
Inkrementell kostnad per unngåtte eksaserbasjon		- 19810	- 7489

5.5 Sensitivitetsanalyse

Det er foretatt en enkel enveis sensitivitetsanalyse der refusjonssøker kun ser på endringer i kostnadsparametrene.. Følgende kostnadsparametre ble endret med +/- 20 %: legemiddelkostnader, kostnad for vedlikeholdsbehandling, sykehuskostnader, andre kostnader knyttet til forverring, totale kostnader knyttet til forverring og totale kostnader. Refusjonssøker finner at kostnadene knyttet til behandling med tiotropium er lavere i alle scenariene, og konkluderer dermed med at tiotropium er dominant for alle endringene i sensitivitetsanalysen.

5.6 Kostnadskonsekvensanalyse

Refusjonssøker har i tillegg til den legemiddeløkonomiske analysen foretatt en kostnadskonsekvensanalyse der man ser på kostnadene ut fra et samfunnsmessig perspektiv. I denne analysen inkluderes indirekte kostnader i form av antall dager med redusert aktivitet. Det antas at pasienter med moderat til alvorlig KOLS ikke er i arbeid, og derfor beregnes bare kostnader knyttet til tap av fritid. De indirekte kostnadene utgjør en stor andel (i overkant av 50 prosent) av de totale kostnadene i denne analysen. Inkrementelle kostnader ved behandling

med tiotropium sammenlignet med ipratropium beregnes å være 10 382, mens for sammenligningen med salmeterol er de estimerte inkrementelle kostnadene 4 707. Dvs. at inkrementelle kostnader beregnes å være høyere sammenlignet med den foreliggende legemiddeløkonomiske analysen.

6 DISKUSJON

6.1 Sammenligningsalternativ

Refusjonssøker benytter ipratropium (Atrovent) og salmeterol (Serevent) som referansealternativer i analysen. I henhold til behandlingsretningslinjer (6) benyttes begge alternativer for samme stadium av sykdommen, men valg av behandling avhenger av den enkelte pasients effekt i form av symptomdempning og bivirkninger. Hovedfokus i Legemiddelverkets vurdering av refusjonssøknaden er sammenligningen mellom tiotropium og ipratropium. Dette fordi vi oppfatter ipratropium som det mest relevante sammenligningsgrunnlaget både med hensyn på virkemekanisme, strukturellhet og effekter. Det er også svært sannsynlig at bruk av tiotropium i hovedsak vil fortrenge bruk av ipratropium.

6.2 Kostnader

Når det gjelder behandling av KOLS, utgjør legemiddelkostnadene en relativt liten del av de totale kostnadene. Kostnader knyttet til sykehusinnleggelse eller annen behandling ved akutte forverringer av sykdommen og ekstra besøk hos fastlege eller spesialist utgjør en stor del av de totale kostnadene.

Analysen tar et helsetjenesteperspektiv. Indirekte kostnader (sykefravær, hjelp fra pårørende, hjemmehjelp/hjemmesykepleie og tap av fritid) inkluderes ikke⁴. I tillegg er kostnader knyttet til ambulansetransport og legevakt utelatt. Legemiddelverket mener generelt at konsekvenser for indirekte kostnader bør være grundig diskutert, og eventuelt inkluderes i den legemiddeløkonomiske analysen dersom slike data foreligger. Det er imidlertid sannsynlig at en utelatelse av slike indirekte kostnader vil gi konservative estimater på inkrementelle kostnader, da data fra studiene tyder på at de inkrementelle kostnadene er lavere for tiotropium enn for ipratropium.

Det benyttes en piggyback kostnadsanalyse. Dette innebærer at man har tatt utgangspunkt i data på ressursbruk fra de kliniske studiene. Ipratropium-studien (11) ble foretatt i Nederland og Belgia. Det kan være store forskjeller mellom land og mellom ulike behandlingssentre når det gjelder behandlingsregime og ressursbruk. Legemiddelverket savner en nærmere diskusjon rundt hvorvidt ressursbruken er representativ for Norge. Det benyttes enhetskostnader fra Norge.

⁴ I kostnadskonsekvensanalysen inkluderes imidlertid kostnad ved tap av fritid.

Tabellen nedenfor viser legemiddelprisene på tiotropium, ipratropium og salmeterol. Disse prisene er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase i april 2008. Vi ser at legemiddelkostnaden per dag er betydelig høyere for tiotropium enn for ipratropium og salmeterol. De tilsvarende kostnadene per år vil være NOK 4245 for tiotropium, NOK 1511 for ipratropium og NOK 2912 for salmeterol.⁵

Tabell 5 Priser på behandlingsalternativene

Virkestoff	Preparat	Adm. Form	Styrke	Pkn	Dose/dag	AUP/pkn	AUP/dose	AUP/dag	AUP/dag-mva
Tiotropium	Spiriva	Inhalasjonspulver	18 mcg	90 stk	18 mcg	1 308,10	14,53	14,53	11,63
Ipratropium	Atrovent	Inhalasjonsaerosol	20 mcg	200 doser	2 * 20 mcg * 4	93,10	0,47	3,72	2,98
		Inhalasjonspulver	40 mcg	100 doser	40 mcg * 4	175,20	1,75	7,01	5,61
			Vektet pris ⁶					5,17	4,14
Salmeterol	Serevent	Inhalasjonspulver	50mcg	60 doser	50 mcg * 2	299,30	4,99	9,98	7,98

Refusjonssøker har også utarbeidet en kostnadskonsekvensanalyse. Sammenhengen mellom denne og den legemiddeløkonomiske analysen fremstår som noe uklart. Refusjonssøker sier i et brev til Legemiddelverket at "kostnadskonsekvensanalysen er en separat analyse, som ikke må forveksles med den legemiddeløkonomiske analysen. Formålet med kostnadskonsekvensanalysen var å beregne de samfunnsøkonomiske konsekvensene av behandling med Spiriva." Legemiddelverket kan ikke se at dette formålet er vesentlig forskjellig fra det som normalt er formålet med en legemiddeløkonomisk analyse.

6.3 Effektdata fra studiene og sammenheng med sannsynligheter i modellen

Legemiddelverket har etterspurt datagrunnlaget fra effektstudiene som benyttes i beregningene av overgangssannsynlighetene og sannsynlighetene for forverring. Dette har vi ikke mottatt og det er derfor vanskelig å spore sannsynlighetene som er benyttet i modellen tilbake til resultatene fra effektstudiene. Likevel fremstår verdiene som fremkommer i modellen som troverdige og i samsvar med den foreliggende publiserte effektdokumentasjon.

6.4 Effektmål

6.4.1 Resultater

Effektmålet som benyttes er unngått forverring og er hentet fra data på forverring i studiene. Resultatene i analysen oppgis som "kostnad per unngåtte forverring". Det benyttes i så måte et sykdomsspesifikt effektmål uten at dette kobles til et mer generelt effektmål, som for eksempel leveår eller kvalitetsjusterte leveår (QALY). Dette vanskeliggjør vurderingen av kostnad per effekt, og det er vanskelig å vurdere denne kostnaden opp mot andre tiltak på andre områder.

⁵ AUP – mva ved bruk av dose per dag som angitt i tabellen og behandling i 365 dager per år.

⁶ Basert på fordeling av salget av ipratropium pulver og aerosol som andel av antall DDD i 2007 (fordeling hhv 56 % og 44 %).

Livskvalitetsmål er ikke inkludert i analysen. I Oostenbrink et al (15) benyttes QALY som effektmål i tillegg til unngåtte forverring. Disse verdiene baseres imidlertid på ad hoc-beregninger og QALY-verdiene hentes fra ulike studier. Det er ikke foretatt direkte QALY-målinger i studiene. Oostenbrink kommer fram til at det er små forskjeller i QALY mellom de ulike alternativene, og tiotropium gir en gevinst på om lag 0,02 QALY sammenlignet med referansealternativene. Det er et spørsmål om hvor godt QALY-verdiene gjenspeiler den reelle helseeffekten og hvor stor reduksjon i QALY en forverring gir. Legemiddelverket mener en diskusjon rundt effekt på livskvalitet burde vært inkludert i analysen. Dersom man benytter QALY-verdiene fra Oostenbrink-artikkelen (15) på den foreliggende legemiddeløkonomiske analysen, vil dette gi en ICER-ratio som faller innenfor det området som generelt vurderes som kostnadseffektivt.

6.4.2 Beregning av overgangssannsynligheter

I beregningen av overgangssannsynligheter og sannsynligheter for forverring i modellen, benyttes sammenstilte data fra ulike effektstudier (13), (11), (14) for tiotropium. Dette på tross av store forskjeller i effekt mellom studiene. For referansealternativene ipratropium og salmeterol benyttes relative forskjeller hentet fra de respektive studiene (hhv (11) og (13)). Legemiddelverket mener dette kan være en hensiktsmessig tilnærming, men savner en begrunnelse for metoden som er benyttet, en diskusjon rundt forskjellene i effekt man observerer mellom studiene, og en redegjørelse for hvordan analysens resultater ville vært dersom man hadde benyttet effektdata direkte fra studiene. (Dvs. ulike tall for tiotropium avhengig av sammenligningsalternativ).

6.4.3 Klassifisering av forverring

Det henvises til en inndeling av forverring i tre kategorier: ”mild”, ”moderat” og ”alvorlig”. Definisjonene av disse er relativt subjektive. Dette påpekte også Legemiddelverket i et brev til refusjonssøker, og søker sier seg enig i at definisjonene åpner for subjektive vurderinger og at dette kan medføre forskjeller i klassifisering mellom pasienter og leger. Legemiddelverket er enig med refusjonssøker i at det ikke er grunnlag for å anta at det vil være store forskjeller mellom de ulike preparatene med hensyn på hvordan forverringene vil klassifiseres.

Refusjonssøker slår sammen kategoriene ”mild” og ”moderat” til ”ikke-alvorlig” slik at man står igjen med to typer forverring: ”ikke-alvorlig” og ”alvorlig” uten å i tilstrekkelig grad diskutere at en slik inndeling vil gjenspeile sykdomsbildet. Det argumenteres med at ressursbruk og kostnader ved alvorlige forverring var betydelig høyere enn kostnadene ved milde og moderate forverring. Legemiddelverket savner en diskusjon rundt hvorvidt det er små nok forskjeller i ressursbruk mellom ”mild” og ”moderat” til at en slik sammenslåing er en god tilnærming. Refusjonssøker påpeker at man ikke har tilgang til data som sier noe om forskjeller i behandlingsregime og ressursbruk mellom milde og moderate forverring. Refusjonssøker argumenterer videre med at det er vist at tiotropium reduserer forekomsten av både alvorlige og ikke-alvorlige forverring i større grad enn referansealternativene, og at det i hovedsak er forskjellene i alvorlige forverring som driver resultatene av analysen.

6.5 Helsetilstander

Sykdommen klassifiseres i ulike stadier ut i fra FEV₁-nivå basert på GOLD-kriteriene (6) (se tabell nedenfor). Kategorien ”Moderat A” inkluderer pasienter som har en $50\% \leq FEV_1 < 80\%$, noe som tilsier at analysen også omfatter pasienter med en mildere form for KOLS enn det søkes refusjon for ($FEV_1 \leq 65\%$). Likeledes omfatter analysen også pasienter som har en svært alvorlig KOLS (meget lave FEV₁-verdier) og som trolig ikke vil være i stand til å kunne benytte pulverinhalasjon av tiotropium. En stor andel pasienter med høyere FEV₁ enn 65 %, eller med veldig lav FEV₁ vil derfor kunne føre til at resultatene i mindre grad er overførbare til den populasjonen det søkes refusjon for. Legemiddelverket savner derfor en diskusjon rundt hvordan denne inndelingen kan påvirke resultatene av analysen.

Tabell 6 Klassifisering i ulike tilstander og pasientdistribusjon ved baseline

Diseases states	FEV1 (%)	Distribution (%)
Moderate A	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$	30%
Moderate B	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$	43%
Severe	$FEV_1 < 30\%$	27%

6.6 Analysens tidsperspektiv

Analysens tidsperspektiv er på kun ett år. Det argumenteres med at de kliniske studiene som ligger til grunn for analysen har en varighet på mellom 6 måneder og ett år, og at modellen gjenspeiler dette tidsperspektivet. Rutten-van Mølken og medarbeidere (16) har i en analyse av behandling av KOLS i Spania sett på effekten av tiotropium, ipratropium og salmeterol i et femårsperspektiv der også død er inkludert. De konkluderer med at behandling med tiotropium er kostnadseffektivt med dette tidsperspektivet.

I Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser anbefales det at ”analysen bør ha et tidsperspektiv som enten tilsvarer dokumentert effekt i kliniske studier eller tilsvarer den perioden der alle vesentlige økonomiske og helsemessige konsekvenser ved terapien er avdekket. De kliniske data kan ekstrapoleres i beregningsmodeller der dette blir rimelig. Tidsperioden bør tilpasses antatt varighet av behandlingen.” KOLS er en alvorlig sykdom der pasientene har behov for daglig behandling over en lengre periode. Legemiddelverket mener derfor at analysen burde vært utvidet til å gjelde for mer enn ett år for å avdekke alle vesentlige økonomiske og helsemessige konsekvenser. Død burde også vært inkludert som en tilstand i en slik analyse da KOLS i høyeste grad er en dødelig sykdom.

6.7 Sensitivitetsanalyser

Refusjonssøker har kun foretatt enveis sensitivitetsanalyser som ser på endringer i kostnader. Legemiddelverket påpekte i et brev til refusjonssøker at den foreliggende sensitivitetsanalysen er en for enkel analyse som ikke i tilstrekkelig grad belyser usikkerheten i resultatene og at

flere parametere enn kostnadsparametrene burde vært inkludert, samt at flerveisanalyser og probabilitistisk sensitivitetsanalyse burde vært utført.

Refusjonssøker mener det er en misforståelse at det kun er utført sensitivitetsanalyser med en endring i kostnadsestimatene fordi totalkostnadene forbundet med forverring er et produkt av enhetskostnader og antall forverringer i hvert behandlingsalternativ og at antall forverringer er et uttrykk for forskjeller i legemidlenes effekt. Legemiddelverket mener at en variasjon i kostnadene på +/- 20 % ikke er tilstrekkelig for å utforske usikkerheten rundt effektdataene og at denne usikkerheten spesifikt burde vært håndtert i en sensitivitetsanalyse.

Videre begrunner refusjonssøker den enkle tilnærmingen til usikkerhethåndteringen med at resultatene av analysen viser at behandling med tiotropium er dominant (bedre effekt og lavere kostnader). Legemiddelverket mener at det å henvise til at resultatene viser at behandlingen er dominant ikke er et tilstrekkelig argument for å ikke behandle usikkerheten på en tilfredsstillende måte, og at usikkerheten generelt ikke er godt nok håndtert i analysen.

6.8 En totalvurdering

Legemiddelverket oppfatter refusjonssøknaden som uoversiktlig, og mener at relevante diskusjoner og begrunnelser med hensyn på metode og analyse er utelatt. Det synes imidlertid som om beregningen av pasientpopulasjon og kostnader er realistisk og tidvis konservativ, noe som bidrar til at resultatene trolig ikke er overestimert til tiotropiums fordel.

Effektstudiene viser at behandling med tiotropium av pasienter med moderat og alvorlig KOLS signifikant reduserer antall forverringer, sykehusinnleggelser og reduserer fall i lungefunksjon sammenlignet med placebo og ipratropium. I tillegg fremstår tiotropium som et mer pasientvennlig alternativ da det kun tas én gang per dag. Dette vil også trolig gi en bedre medikamentetterlevelse.

Behandling med tiotropium representerer en noe høyere legemiddelkostnad enn ipratropium. Effekten i form av reduserte antall forverringer, sykehusinnleggelser og en bedring i lungefunksjon vil sannsynligvis øke livskvalitet og redusere de totale behandlingkostnader. Legemiddelverket mener derfor at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med tiotropium er kostnadseffektivt for pasienter med moderat til alvorlig KOLS.

Legemiddelverket mener at et vedtak om forhåndsgodkjent refusjon av tiotropium (Spiriva) ikke vil medføre at bagatellgrensen overskrides. En av forutsetningene for dette er at pasientgruppen ikke øker mer enn forventet. Refusjonsvilkårene angir en begrenset og veldefinert pasientpopulasjon som på grunn av den nye og reviderte blåreseptordningen vil være tydelig over for forskrivere. Følgelig kan også mulige kontrolltiltak lettere iverksettes.

7 KONKLUSJON

Til tross for en mangelfull og uklar refusjonssøknad, mener Legemiddelverket, etter en samlet vurdering, at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med tiotropium er kostnadseffektiv behandling av pasienter med moderat til alvorlig KOLS gitt at refusjonsvilkårene overholdes.

Statens legemiddelverk vedtar at Spiriva (tiotropium) innvilges refusjon etter § 2.

Med følgende vilkår:

- *Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS ($FEV_1 \leq 65\%$ av forventet verdi).*
- *Diagnosen må være verifisert ved spirometri.*
- *Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.*

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Statens legemiddelverk, 07-05-2008

Erik Hviding
seksjonssjef

Kristin Svanqvist
forsker

Lea Gjønnnes
forsker

8 REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. KOLS - Fakta om kronisk obstruktiv lungesykdom. http://www.fh.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5670&MainArea_5661=5670:0:15,3102:1:0:0:::0:0&MainLeft_5670=5544:55604::1:5675:2:::0:0. 2005.
2. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. www.legemiddelhandbok.no 2007.
3. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Aug;9(8):926-32.
4. Bakke PS, Baste V, Hanao R, Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax*. 1991 Dec;46(12):863-70.
5. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):842-7.
6. GOLD - Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease. Norsk utgave for helsepersonell 2002: Veileder til diagnose, behandling og forebygging. .
7. Hoogendoorn M, Rutten-van Molken MP, Hoogenveen RT, van Genugten ML, Buist AS, Wouters EF, et al. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):223-33.
8. Bakke PS, Hanao R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *Am J Epidemiol*. 1995 Jun 1;141(11):1080-8.
9. Naess O, Claussen B, Thelle DS, Davey Smith G. Cumulative deprivation and cause specific mortality. A census based study of life course influences over three decades. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Jul;58(7):599-603.
10. Preparatomtale (SPC) for Spiriva (tiotropium) www.legemiddelverket.no.
11. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002 Feb;19(2):209-16.
12. Barr. RG, Bourbeau. J, Camargo. CA, Ram. FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(Issue 2):Art.No.:CD,002876DOI:10.1002/14651858.CD002876.pub2.
13. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2006 Jan;61(1):91.
14. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002 Feb;19(2):217-24.
15. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004 Feb;23(2):241-9.
16. Rutten-van Molken MP, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ*. 2007 Jun;8(2):123-35.