



Refusjonsrapport – Symbicort Turbuhaler til behandling av KOLS

1 OPPSUMMERING

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Astma: Symbicort er indisert for regelmessig behandling av bronkialastma når det er behov for en kombinasjon av langtidsvirkende beta₂-agonist og inhalasjonssteroid:
-for pasienter hvor inhalasjonssteroid og korttidsvirkende beta₂- agonister ikke gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen
- for pasienter hvor inhalasjonssteroid kombinert med langtidsvirkende beta₂-agonist allerede gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen.

KOLS: Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOLS (FEV₁ < 50 % av forventet normalverdi) med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som har betydelige symptomer på tross av regelmessig behandling med langtidsvirkende bronkodilator.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOLS (FEV₁ < 50 % av forventet normalverdi) med tidligere gjentatte eksaserbasjoner og som har betydelige symptomer på tross av regelmessig behandling med langtidsvirkende bronkodilator.

Bakgrunn:

Legemiddelverket mottok i 2003 og 2004 søknader om refusjon for Symbicort, indikasjon alvorlig KOLS. Det ble da vurdert at tilleggseffekten av kombinasjonspreparatet Symbicort i forhold til enkeltkomponentene var beskjeden og at denne ikke stod i forhold til Symbicorts atskillige høyere kostnader. Dermed ble det vedtatt å ikke innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Symbicort til behandling av alvorlig KOLS.

I mars 2009 mottok Legemiddelverket en ny refusjonssøknad for Symbicort til behandling av alvorlig KOLS som vurderes i denne rapporten. Søknaden baserer seg på samme kliniske studier som de forrige søknadene, men inneholder en ny legemiddeløkonomisk analyse.

Resultat:

AstraZenecas legemiddeløkonomiske analyse av Symbicort inkluderer ikke beregning av effekter og kostnader på sikt. Det er også vanskelig å konkludere med om behandlingen er kostnadseffektiv fordi det ikke er etablert noen betalingsvillighet for effektmålene som brukes. Etter Legemiddelverkets vurdering er derfor refusjonssøknaden og den legemiddeløkonomiske analysen alene ikke tilstrekkelig for å kunne vurdere om Symbicort oppfyller de faglige vilkårene for generell refusjon.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for Seretide (salmeterol/flutikason) funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at denne kombinasjonen oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon. Ut fra virkemekanisme og indirekte sammenlikninger finner Legemiddelverket det derfor også sannsynlig at Symbicort oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon, jf. legemiddelforskriften § 14-13.

Anbefaling:

Legemiddelverket anbefaler at det innvilges refusjon etter blåreseptforskriften § 2, refusjonskode R95/J44 (ICPC/ICD), med følgende refusjonsberettiget bruk:

Symptomatisk behandling av pasienter med KOLS, med en FEV1 <50 % av forventet verdi (pre-bronkodilatator) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av bronkodilaterende legemidler.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	4
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
3.1	KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM (KOLS).....	4
3.1.1	Årsak.....	5
3.1.2	Forekomst.....	5
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER.....	6
3.2.1	Ikke-medikamentell behandling.....	6
3.2.2	Medikamentell behandling.....	6
4	BEHANDLING MED FORMOTEROL/BUDESONID (SYMBICORT)	7
5	KUNNSKAPSOPPSUMMERINGER OG INDIREKTE SAMMENLIKNINGER AV FLUTIKASON/BUDESONID (SYMBICORT) OG SALMETEROL/FLUTIKASON (SERETIDE)	12
6	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV FORMOTEROL/BUDESONID (SYMBICORT) 18	
6.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT.....	18
6.2	KOSTNADER.....	18
6.2.1	Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	20
7	KONKLUSJON	20
8	ANBEFALING	21
9	REFERANSER	22

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: AstraZeneca

Preparat: Symbicort Turbuhaler 160/4,5 mcg og 320/9 mcg

Virkestoff: Formoterol/budesonid

Indikasjon: Astma: Symbicort er indisert for regelmessig behandling av bronkialastma når det er behov for en kombinasjon av langtidsvirkende beta₂-agonist og inhalasjonssteroid:

- for pasienter hvor inhalasjonssteroid og korttidsvirkende beta₂-agonister ikke gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen

- for pasienter hvor inhalasjonssteroid kombinert med langtidsvirkende beta₂-agonist allerede gir tilstrekkelig kontroll av sykdommen.

KOLS: Symptomatisk behandling av pasienter med alvorlig KOLS (FEV₁ < 50 % av forventet normalverdi) med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som har betydelige symptomer på tross av regelmessig behandling med langtidsvirkende bronkodilator.

ATC-kode: R03AK07

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 10-03-2009
Saksbehandling startet: 17-03-2009
Opphold i saksbehandlingen: 15 dager
Saken behandlet i Blåreseptnemnda: 01-04-2009
Innstilling sendt til departementet: 30-09-2009
Saksbehandlingstid: 182 dager

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

KOLS er en samlebetegnelse for lungesykdommer med luftstrømshindring som ikke er fullt reversibel. Det er et syndrom med progressiv luftstrømshindring forårsaket av kronisk inflammasjon i luftveiene og lungeparenkymet. KOLS omfatter kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem. Disse tilstandene forekommer ofte samtidig og lar seg vanskelig atskille i de fleste tilfeller.

Kronisk obstruktiv bronkitt er karakterisert ved langvarig hoste, som regel med oppspytt. I motsetning til vanlig bronkitt er kronisk obstruktiv bronkitt preget av jevnt progredierende luftstrømsobstruksjon som kan føre til invaliditet og respirasjonssvikt med cor pulmonale.

Ikke alle pasienter med kronisk obstruktiv bronkitt vil utvikle KOLS. Emfysem karakteriseres av kronisk tungpust som skyldes ødeleggelse av lungevev, spesielt skillevegger i alveoler og mellom alveoler og blodbanen, og redusert lungevevselastisitet. Emfysem kan forekomme ved alvorlig KOLS og ved sluttstadier av astma. [1]

Sykdomsmanifestasjonene av KOLS er mangesidige og endres med økende grad av luftveisobstruksjon, fra hoste og oppspytt, langvarige forkjølelsepisoder med bronkial katarr til åndenød ved tale og i ro. Alvorlighetsgrad av sykdommen er delt inn i 4 stadier basert på spirometriske målinger [2]:

Stadium I: Mild KOLS

- $FEV_1 \geq 80\%$ av forventet verdi

Stadium II: Moderat KOLS

- $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ av forventet verdi

Stadium III: Alvorlig KOLS

- $30\% \leq FEV_1 < 50\%$

Stadium IV: Svært alvorlig KOLS

- $FEV_1 \leq 30\%$ av forventet verdi eller nærvær av respirasjonssvikt eller høyre hjertesvikt.

FEV_1 er en spirometrisk test som måler forsert ekspirasjonsvolum i løpet av første sekund. Det vil si mengden luft som blåses ut i løpet av første sekund, når pasienten blåser ut så hardt vedkommende kan. FEV_1 måles i liter, og forventet verdi fremkommer ved hjelp av en standardisert formel. Forventet FEV_1 er avhengig av alder, kjønn, kroppshøyde og etnisitet.

Akutte forverrelser av sykdommen kalles eksaserbasjoner. Vanlige symptomer er åndenød, hoste, økt produksjon av oppspytt og endring i fargen på oppspytet. Disse eksaserbasjonene kan føre til behov for legebesøk, sykehusinnleggelse og tilleggsmedikasjon.

3.1.1 Årsak

Den vanligste årsak til KOLS er tobakksrøyking. Likevel er det bare et mindretall av de som røyker, som utvikler KOLS. Det tyder på at interaksjoner mellom miljøfaktorer (røyk, luftforurensning) og vertsfaktorer (genetikk, tidlig lungevekst, etnisitet, kjønn) bestemmer risikoen for å utvikle KOLS. Andre kjente årsaker er dessuten medfødt mangel på proteasehemmeren alfa₁-antitrypsin og yrkesmessig eller annen eksponering for støv, gass og damp, og lav sosio-økonomisk gruppetilhørighet.

3.1.2 Forekomst

KOLS er en av de hyppigste årsaker til morbiditet og mortalitet verden over. I følge WHO dør mer enn 2,5 mill mennesker av sykdommen hvert år. I USA er KOLS den fjerde hyppigste dødsårsaken og forekomsten er økende. I Norge er prevalensen estimert til å være 4-6 % [1]. Prevalensen er lav frem til 40-årsalderen og øker opp mot 70-årsalderen.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Behandling av KOLS består av både medikamentell og ikke-medikamentell behandling.

Behandlingsmål er:

- Hindre utvikling av sykdommen
- Lindre symptomer
- Bedre arbeidskapasitet og kondisjon
- Bedre livskvaliteten
- Forebygge og behandle komplikasjoner
- Forebygge og behandle akutte forverrelser
- Minske dødeligheten
- Forebygge eller minimere bivirkninger av behandlingen
- Røykeslutt er en målsetning på alle trinn i behandlingen

3.2.1 Ikke-medikamentell behandling

Røykestopp er den mest betydningsfulle intervensjonen ved KOLS. Mindre sigarettøyking fører til at det akselererte tapet i FEV₁ normaliseres og til mindre hoste og oppspytt. Det er viktig å redusere også andre risikofaktorer og forebygge mot infeksjonssykdommer.

Oksygenbehandling kan være aktuelt ved alvorligere grader av KOLS.

3.2.2 Medikamentell behandling

Farmakologisk behandling ved stabil KOLS kan bedre eller minske symptomene, redusere antall og alvorlighetsgrad av eksaserbasjoner, bedre den generelle helsetilstanden og bedre toleransen ved anstrengelse. Under følger behandlingsanbefalinger fra Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell [3].

- Bronkodilatorer

Kan brukes ved behov ved intermitterende symptomer eller ved forverrelse, eller gis i fast daglig dose for å minske eller hindre persisterende symptomer. Valget av behandling mellom beta₂-agonister, antikolinergika, teofyllin eller kombinasjoner av disse er avhengig av effekten på hver enkelt pasient i form av både grad av symptomdemping og bivirkninger.

- Inhalasjonsglukokortikoider

Fast behandling med disse er anbefalt hos pasienter som har vist symptomatisk og dokumentert bedring ved spirometri etter behandling med inhalasjonsglukokortikoider, eller som har FEV₁ < 50 % av forventet verdi og stadig eksaserbasjoner som krever antibiotika eller perorale glukokortikoider.

- Vaksinerings

Influensavaksinerings anbefales årlig til pasienter med KOLS, spesielt til pasienter med alvorlig sykdom og de som er eldre enn 65 år. Pneumokokkvaksinerings anbefales til KOLS-pasienter med alvorlig sykdom og eldre enn 65 år.

- Systemisk glukokortikoidbehandling

Må overveies når andre legemidler ikke lindrer symptomene slik at pasientene kan fungere i arbeidslivet og sosialt. Kritisk, men adekvat bruk av perorale glukokortikoider kan hindre livstruende eksaserbasjoner med sykehusinnleggelse.

De internasjonale behandlingsretningslinjene utarbeidet av Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), gjengitt under, angir når de ulike medikamentelle tiltak bør igangsettes [2]. Disse retningslinjene er adaptert av bl.a. Norsk Elektronisk Legehåndbok [1].

Behandlingsretningslinjer etter GOLD

Stadium I Mild KOLS	Stadium II Moderat KOLS	Stadium III Alvorlig KOLS	Stadium IV Svært alvorlig KOLS
FEV₁ ≥ 80 %	50 % ≤ FEV₁ < 80 %	30 % ≤ FEV₁ < 50 %	FEV₁ ≤ 30 %
Aktiv reduksjon av risikofaktorer, influensavaksinasjon Legg til korttidsvirkende bronkodilator (ved behov)			
Legg til en eller flere langtidsvirkende bronkodilatorer til fast bruk (ved behov) Legg til rehabilitering		Legg til inhalasjonsglukokortikoider ved gjentatte eksaserbasjoner	
		Legg til langtids oksygenbehandling ved kronisk respirasjonssvikt Vurder kirurgisk intervensjon	

4 BEHANDLING MED FORMOTEROL/BUDESONID (SYMBICORT)

Symbicort Turbuhaler 160/4,5 mcg og 320/9 mcg er inhalasjonslegemiddel som inneholder den langtidsvirkende beta₂-agonisten (LABA) formoterol og inhalasjonsglukokortikoidet (ICS) budesonid i forholdet 4,5 eller 9 mcg formoterol og 160 eller 320 mcg budesonid. Formoterol relakserer bronkialmuskulatur og virker symptomforebyggende. Budesonid virker antiinflammatorisk og forebygger eksaserbasjoner.

Som vist i behandlingsanbefalingene i forrige avsnitt er behandling med ICS aktuelt å legge til ved stadige eksaserbasjoner og FEV₁ < 50 %. På bakgrunn av dette og data fra reseptregisteret antar AstraZeneca at kombinasjonslegemidlet formoterol/budesonid (FB) vil bli brukt sekundært etter at ikke-medikamentelle tiltak er iverksatt samt at regelmessig behandling med langtidsvirkende bronkodilator er forsøkt uten tilfredsstillende resultat. Det antas videre at FB vil erstatte LABA alene eller supplere langtidsvirkende antikolinergika og at disse legemidlene dermed vil være relevante komparatorer. I den helseøkonomiske analysen er det fokusert på formoterol som er LABAen som inngår i FB. Legemiddelverket mener dette er et rimelig valg av komparator.

På bakgrunn av valg av komparator presenterer AstraZeneca to kliniske studier som sammenligner FB med de to enkeltkomponentene. Dette er de samme studiene som tidligere refusjonssøknad for FB til behandling av KOLS bygget på. Dette er også studiene som lå til grunn for indikasjonutvidelsen til også å gjelde KOLS-behandling. Studiene er beskrevet og vurdert i tidligere refusjonsrapporter, vi velger allikevel å presentere disse på ny i denne rapporten, og komme med utfyllende vurderinger.

Studie 629 [4]

Dette var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe studie som undersøkte effekt og sikkerhet ved behandling med FB sammenlignet med enkeltkomponentene eller placebo til pasienter med alvorlig til svært alvorlig KOLS. Studien gikk over 12 mnd og inkluderte pasienter ≥ 40 år med $FEV_1 \leq 50$ % av forventet verdi, som brukte kortidsvirkende bronkodilator og hadde opplevd minst en eksaserbasjon 2-12 mnd før første legebeseøk i forbindelse med studien. De randomiserte pasientene var i gjennomsnitt 64 år og hadde $FEV_1 = 36$ %. Primære endepunkt i studien var antall alvorlige eksaserbasjoner og endring i FEV_1 . Alvorlig eksaserbasjon var definert som bruk av perorale steroider og/eller antibiotika og/eller sykehusinnleggelse. Følgende medikamenter måtte seponeres før inklusjon i studien: Parenterale og perorale steroider og antibiotika (4 uker før), ICS (2 uker før), LABA (48 timer før), kortidsvirkende beta₂-agonister (SABA) (6 timer før), andre bronkodilatorer (6-48 timer før). Etter inklusjon fulgte en 2 ukers run-in periode hvor pasientene kunne bruke terbutalin (SABA) ved behov. Pasientene ble så randomisert til behandling med FB, formoterol, budesonid eller placebo i 12 mnd.

Totalt 812 pasienter ble randomisert og av disse gjennomførte 537 pasienter studien. 115 pasienter frafalt grunnet forverring av KOLS-symptomer og det høyeste antallet forekom i placebo-gruppen (37,4 %). På endepunktet alvorlige eksaserbasjoner så man følgende årlige rater: FB 1,42, budesonid 1,59, formoterol 1,84 og placebo 1,87. Statistisk analyse av de primære endepunktene ga resultatene gjengitt i tabell 1:

Tabell 1: Resultat for primære endepunkt studie 629

Intervensjon	Alvorlige eksaserbasjoner			FEV ₁		
	RR	95 % CI	p-verdi	Økning	95 % CI	p-verdi
FB vs. placebo	0,758	1,9-41,4	0,035	15 %	11,0-19,1	<0,001
FB vs. budesonid	0,889	-15,9-31,8	0,385	9 %	5,4-13,1	<0,001
FB vs. formoterol	0,771	0,8-40,1	0,043	1 %	-2,2-4,9	0,487
Budesonid vs. placebo	0,852	-10,3-34,1	0,224	5 %	1,5-9,1	0,005
Formoterol vs. placebo	0,984	-25,7-23	0,895	14 %	9,5-17,7	<0,001

Studie 670 [5]

Dette var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, parallellgruppe studie som undersøkte hvorvidt korttidsbedringen som oppnås ved behandlingsoptimalisering kan opprettholdes over lengre tid vha. inhalasjonsbehandling. Studien sammenlignet FB med enkeltkomponentene eller placebo. Inklusjons- og eksklusjonskriterier samt varighet var tilsvarende som for studie 629 gjengitt over. Primære endepunkt var tid til første eksaserbasjon og endring i FEV₁. Følgende medikamenter måtte seponeres før inklusjon i studien: LABA (48 timer før), SABA (6 timer før), kortidsvirkende antikolinergika (8 timer før), langtidsvirkende antikolinergika (7 dager før), andre (24-48 timer før). Etter inklusjon fulgte en 2 ukers run-in periode hvor pasientene ble behandlet med peroral prednisolon (30 mg) og formoterol 9 mcg 2 ggr daglig, i tillegg terbutalin (SABA) ved behov. Pasientene ble så randomisert til behandling med FB, formoterol, budesonid eller placebo i 12 mnd.

Totalt 1022 pasienter ble randomisert, av disse gjennomførte 629 pasienter studien. Frafallsraten var minst i FB-gruppen både for totalt frafall og frafall grunnet forverring av KOLS-symptomer. I de andre gruppene var dette relativt jevnt fordelt. Statistisk analyse av de primære endepunktene ga resultatene gjengitt i tabell 2:

Tabell 2: Resultat for primære endepunkt studie 629

	FB	Budesonid	Formoterol	Placebo
<i>Tid til første eksaserbasjon (median antall dager)</i>	254	178	154	96
p-verdi vs. placebo	0,006	0,512	0,901	
RR (95% CI) vs. FB		0,773 (0,611-0,980)	0,705 (0,558-0,891)	0,715 (0,562-0,910)
<i>Årlig rate eksaserbasjoner</i>	1,38	1,60	1,85	1,80
p-verdi vs. placebo	0,029	0,308	0,828	
RR (95% CI) vs. FB		0,864 (0,679-1,100)	0,745 (0,587-0,945)	0,764 (0,600-0,973)
<i>Endring i FEV₁, etter optimalisering, vs. FB</i>		11 %	5 %	14 %
p-verdi		<0,001	0,002	<0,001

Både studie 629 og 670 viser resultater som tyder på bedre effekt av FB enn formoterol på frekvens av eksaserbasjoner og endring i FEV₁. Dette til tross for aspekter ved studiene som kan bidra til å svekke validiteten av resultatene. Blant annet var det forskjeller i kriterier i forhold til behandling i forkant av inkludering i studien, og hvilken behandling pasienter mottok i run-in fasen av studiene. Disse forskjellene har sannsynligvis hatt betydning for utfallet av studiene, men hvorvidt den ene gir et riktigere bilde i forhold til virkeligheten enn den andre er vanskelig å si. Run-in fase som eneste utvaskingsfase, uten

behandlingsoptimalisering, ville muligens kunne gi et riktigere bilde. I begge studiene var det et relativt høyt frafall av pasienter. Dette frafallet var ikke jevnt fordelt og ble heller ikke justert for, dette kan bidra til skjevhet. Når det gjelder måling av eksaserbasjoner kan frafallet gi både en overdrevet, men også et konservativ, effektforskjell mellom behandlingene, dette er beskrevet annet sted [6].

CLIMB-studien (upublisert)

AstraZeneca viser i refusjonssøknaden til CLIMB-studien som undersøker effekten av å legge til behandling med FB til tiotropium (Spiriva) for pasienter med alvorlig KOLS. Denne studien er ennå upublisert og tilgjengelig informasjon er derfor kun studierapporten vedlagt refusjonssøknaden. Studien gikk over 12 uker og hadde endring i FEV₁ som primært utfallsmål. Ifølge studierapporten viser denne studien at tillegg av FB til tiotropium gir signifikant bedret endring av FEV₁. I tillegg støtter resultatene på sekundære endepunkter som livskvalitet ved SGRQ-skalaen, eksaserbasjoner og morgensymptomer hypotesen om at FB i kombinasjon med tiotropium er bedre enn behandling med tiotropium alene. På grunn av at denne studien er upublisert, manglende informasjon om studien og at det hovedsakelig er fokusert på formoterol som sammenligningsalternativ i refusjonssøknaden velger Legemiddelverket å ikke vektlegge denne studien.

Sikkerhet

FB er generelt et godt tolerert legemiddel. Samme type og samme alvorlighetsgrad av bivirkninger som er rapportert for respektive enkeltsubstanser (formoterol og budesonid) er forventet for FB. De mest vanlige bivirkninger er farmakologisk forutsigbare bivirkninger av beta₂-agonist behandling, som tremor og palpitasjoner. Disse er milde og forsvinner vanligvis i løpet av få dagers behandling. I en klinisk treårsstudie med budesonid ved KOLS, så man forekomst av blåmerker og lungebetennelse med en frekvens på respektive 10% og 6%, sammenlignet med 4% og 3% i placebogruppen (respektive p<0,001 og p<0,01).

På møte i Blåreseptnemnda 1. april 2009 ble det reist spørsmål om hvorvidt sikkerhetsaspekter knyttet til behandling med LABA, som vist i bl.a. SMART-studien [7], er relevante i denne sammenheng. Selv om dette i hovedsak er vist for astmapasienter mener Blåreseptnemnda at man ikke uten videre kan utelukke at dette er en klasseeffekt. Med bakgrunn i dette hadde Legemiddelverket et møte med AstraZeneca hvor tilgjengelig dokumentasjon på området ble presentert. Data fra SMART-studien, en kunnskapsoppsummering [8] på sikkerhet av LABA-behandling ved stabil KOLS og en meta-analyse utført av FDA [9] ble presentert.

SMART-studien [7] undersøkte effekter ved behandling med LABAen salmeterol, ikke formoterol, men resultatene kan allikevel være interessante i denne sammenheng dersom det er snakk om en klasseeffekt. Studien var en randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe placebokontrollert observasjonsstudie på salmeterol som gikk over 28 uker. Primær

effektparameter var kombinert respirasjonsrelatert død eller livstruende opplevelse. Sekundære parametre var bl.a. død uansett årsak, astmarelatert død, respirasjonsrelatert død, kombinert astmarelatert død eller livstruende opplevelse. Studien ble stanset etter en interimanalyse. Analysen viste lav frekvens av primær effektparameter og ikke signifikant forskjell mellom salmeterol og placebo. Imidlertid var det en liten, signifikant økning i respirasjonsrelatert død og kombinert astmarelatert død eller livstruende opplevelse for salmeterol sammenlignet med placebo. Denne ubalansen forekom i størst grad i den afroamerikanske populasjonen. Dette i kombinasjon med vanskeligheter med å rekruttere pasienter var årsaken til at studien ble stanset. Denne studien var ikke designet for, og kunne derfor ikke si om bruk av ICS påvirket forekomsten av effektparametrene.

Kunnskapsoppsummeringen som ble presentert hadde som formål å undersøke sikkerhet av behandling av stabile KOLS-pasienter med LABA [8]. Studien så på alvorlige eksaserbasjoner (som innebar frafall eller sykehusinnleggelse), respirasjonsrelatert mortalitet og mortalitet uansett årsak. For alvorlige eksaserbasjoner så man statistisk signifikant reduksjon av risiko for LABA sammenlignet med placebo, her var det imidlertid høy grad av heterogenitet mellom studiene, dette kan gi skjevhet. For mortalitetsendepunktene så man ingen statistisk signifikante forskjeller mellom LABA og placebo. Aspekter som frafall og evt. oppfølging av pasienter mhp endepunktene etter frafall er ikke rapportert, avhengig av hvordan dette er utført kan det føre til skjevhet i resultatene.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) initierte utarbeidelse av en metaanalyse som skulle se på mulig forbindelse mellom behandling med LABA og astmarelaterede sykehusinnleggelser, astmarelaterede intubasjoner og astmarelatert død [9]. Analysen konkluderte med at behandling med LABA er forbundet med økt risiko for det sammensatte endepunktet. Den økte risikoen så man i tre av fire studerte legemidler, formoterol, salmeterol og formoterol/budesonid, men ikke for salmeterol/flutikason. Den økte risikoen var ikke tydelig når LABA ble brukt i tillegg til ICS. Til denne metaanalysen kommenterte AstraZeneca at en veldig stor andel av deres innsendte dokumentasjon ble ekskludert grunnet dosering/komparator.

Legemiddelverket anser at sikkerhetsaspekter knyttet til behandling med LABA ved astma er en problemstilling som ikke er endelig avklart, og at det derfor er vanskelig å si hvilken innvirkning dette vil ha på vurdering av refusjonsverdighet av FB til behandling av KOLS. Foreløpig dokumentasjon peker i retning av at man ikke ser den samme risikoen ved bruk av kombinasjonslegemiddel sammenlignet med LABA. Er dette reelt og også gjeldende ved behandling av KOLS taler det til fordel for behandling med FB sammenlignet med behandling med formoterol.

5 KUNNSKAPSOPPSUMMERINGER OG INDIREKTE SAMMENLIKNINGER AV FLUTIKASON/BUDESONID (SYMBICORT) OG SALMETEROL/FLUTIKASON (SERETIDE)

Den eneste andre kombinasjonen av LABA og ICS på det norske markedet er salmeterol/flutikason (SF). Legemiddelverket har samtidig som vi har behandlet refusjonssøknaden for formoterol/budesonid (FB) også hatt til behandling en refusjonssøknad for SF som også inkluderte en helseøkonomisk analyse. Det er derfor naturlig å sammenlikne de to legemidlene.

Det er ikke gjort direkte sammenliknende studier av effekten av SF og FB på endepunkter som dødelighet og eksaserbasjoner. En sammenlikning av de to legemidlene må derfor gjøres indirekte. Legemiddelverket vil her legge vekt på kunnskapsoppsummeringer og meta-analyser hvor begge legemidler er inkludert.

Cochrane-biblioteket gjorde i 2007 tre kunnskapsoppsummeringer av kombinasjonslegemidler sammenliknet med henholdsvis LABA alene, ICS alene og placebo [10-12]. I tillegg har Legemiddelverket funnet to nettverks meta-analyser (network meta-analysis) som sammenlikner ulike grupper legemidler brukt mot KOLS [13, 14]. Begge meta-analysene sammenliknet LABA, ICS, kombinasjoner av LABA og ICS og langtidsvirkende antikolinergika (tiotropium). Meta-analysen til Hawkins [14] er ikke publisert, men er lagt til grunn for GlaxoSmithKlines (GSK) helseøkonomiske analyse av SF. Mens Puhan [13] så på effekten av behandlingene på eksaserbasjoner så Hawkins på mortalitet.

I omtalen av kunnskapsoppsummeringene vil Legemiddelverket legge vekt på følgende kliniske endepunkter: antall eksaserbasjoner og endring i SGRQ-skår. Dette er endepunkter AstraZeneca har fokusert på i sin helseøkonomiske analyse av FB. AstraZeneca har også sett på antall symptomfrie dager men dette er et endepunkt kunnskapsoppsummeringene ikke rapporterer. I tillegg vil Legemiddelverket legge vekt på mortalitet som er et sentralt endepunkt i GSKs helseøkonomiske analyse av SF.

Kunnskapsoppsummering av kombinasjonslegemidler vs. placebo [10]

Kunnskapsoppsummeringen omfattet 11 studier med i alt 6 427 pasienter. Alle studiene var randomiserte og dobbeltblindede. Når man ser på en meta-analyse av begge kombinasjonslegemidlene samlet finner man at disse gir signifikant redusert antall eksaserbasjoner sammenliknet med placebo (rate ratio 0,74; 95 % KI 0,69 til 0,79). Det var liten heterogenitet mellom studiene. Dette var basert på 5 studier med i alt 5 135 deltakere. Resultatene for hvert av kombinasjonslegemidlene separat var identisk med resultatet for legemidlene samlet.

Når det gjelder dødelighet viste en samlet analyse av de to legemidlene en signifikant redusert risiko for dødelighet (odds ratio 0,79; 95 % KI 0,65 til 0,96) basert på 7 studier med 5 752 deltakere. Det var liten heterogenitet mellom studiene. Når man ser på resultatene for

legemidlene hver for seg spriker resultatene noe. Den klart største studien som har sett på dødelighet er TORCH-studien på SF [15]. Denne viste ikke signifikant reduksjon i dødelighet, men når den kombineres med 4 andre mindre studier viser meta-analysen redusert risiko for død sammenliknet med placebo (odds ratio 0,79; 95 % KI 0,65 til 0,98). TORCH varte i 3 år. For FB finnes kun data fra to mindre studier av ett års varighet. Kombinert viste disse ikke signifikant redusert risiko for død. Disse studiene hadde antagelig ikke styrke nok til å kunne vise signifikant effekt. Punkttestimatet for BF var 0,78 og ikke signifikant forskjellig fra punkttestimatet for SF på 0,79 presentert over.

En meta-analyse av kombinasjonslegemidlene samlet viste økt risiko for lungebetennelse sammenliknet med placebo (odds ratio 1,83; 95 % KI 1,51 til 2,21). For begge kombinasjonsbehandlinger separat fant man en signifikant bedring i sykdomsspesifikke livskvalitetsmål sammenliknet med placebo.

FEV₁ data ved studiestart indikerer at pasientene i overveiende grad hadde alvorlig KOLS. Det var en betydelig andel av pasientene som avbrøt studiene (44 % i placebogrupper i TORCH-studien) og denne andelen var høyere i placebogrupper enn i de andre gruppene. Dette kan tenkes å gi skjevheter i resultatene på flere måter:

- Pasienter som faller fra kan ha høyere eksaserbasjonsrate. Dette kan skje hvis de som faller fra er pasienter som har en dårligere KOLS-utvikling som gjør at de hyppigere vil oppleve eksaserbasjoner etter at de har falt fra. I flere KOLS-studier har man sett at det er flest i placebogrupper som faller fra. Hvis man da kun registrerer eksaserbasjoner i perioden pasientene står på legemiddel vil dette kunne undervurdere forskjellen i behandlingseffekt. Man vil kunne få tilsvarende effekt for dødelighet.
- Motsatt kan det tenkes at de som faller fra er de som tidlig får eksaserbasjoner. Over tid vil dette jevne seg ut, men hvis man kun registrerer eksaserbasjoner i perioden pasientene står på behandling vil man, hvis det er flere i placebogrupper som faller fra, overvurdere effekten av behandlingen. Denne effekten kan man ikke oppleve for dødelighet.
- Når pasienter i placebo-gruppen faller fra vil antagelig en del begynne å bruke aktivt legemiddel. Hvis man da inkluderer data fra de som har avbrutt behandlingen for hele studieperioden vil dette gi et konservativt anslag på behandlingseffekten. Dette kan gjelde både eksaserbasjoner og dødelighet.

Disse mekanismene kan trekke i motsatt retning. Det er derfor ikke mulig å si a priori hvordan dette vil slå ut. For KOLS-studier har man sett en tendens til størst frafall i placebogrupper. Sammenlikner man aktive legemidler kan det imidlertid være enda vanskeligere å vurdere mekanismene fordi frafall pga bivirkninger og frafall pga manglende effekt kan trekke i motsatt retning.

Kunnskapsoppsummeringer av kombinasjonslegemidler vs. inhalasjonssteroider alene [12]

Denne kunnskapsoppsummeringen omfattet 7 studier med i alt 5 708 deltakere. Alle studiene var randomiserte og dobbeltblindede. Når man ser på en meta-analyse av begge kombinasjonslegemidlene samlet finner man at disse gir signifikant redusert antall eksaserbasjoner sammenliknet med inhalasjonssteroider alene (0,91; 95 % KI 0,85 til 0,97). Det var liten heterogenitet mellom studiene. Studiene av SF viste signifikant reduksjon, mens studiene av FB ikke gjorde det. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell mellom resultatene for FB og SF, bla. siden konfidensintervallene for FB er brede. Betydningen av reduksjonen i raten av eksaserbasjoner på 9 % vil avhenge av hvor ofte pasientene har eksaserbasjoner i utgangspunktet.

Når det gjelder dødelighet viste en samlet analyse av de to legemidlene en signifikant redusert risiko for dødelighet sammenliknet med inhalasjonssteroid alene (odds ratio 0,79; 95 % KI 0,63 til 0,94). Det var liten heterogenitet mellom studiene. Resultatene for de to kombinasjonslegemidlene separat spriker i og med at data for SF viste signifikant reduksjon mens dataene for FB ikke gjorde dette. Studiene for FB var imidlertid mindre og kan mangle styrke for å finne en signifikant forskjell.

En meta-analyse av kombinasjonslegemidlene samlet viste ikke økt risiko for lungebetennelse sammenliknet med inhalasjonssteroid alene. For begge kombinasjonsbehandlinger separat fant man en signifikant bedring i sykdomsspesifikke livskvalitetsmål sammenliknet med inhalasjonssteroid alene. Men kun ca 2/3 av deltakerne hadde resultater på dette endepunktet, noe som kan gi skjevheter i resultatene.

Kunnskapsoppsummeringer av kombinasjonslegemidler vs. LABA alene [11]

Denne tredje kunnskapsoppsummeringen inkluderte 10 studier med i alt 7 598 deltakere. Deltakerne hadde moderat til alvorlig KOLS. Alle studiene var randomiserte og dobbeltblindede. Når man ser på en meta-analyse av begge kombinasjonslegemidlene samlet finner man at disse gir signifikant redusert antall eksaserbasjoner sammenliknet med LABA alene (0,82; 95 % KI 0,78 til 0,88). Dette var basert på 5 studier med 5 725 deltakere. Punktestimaterne var 0,84 for SF og 0,78 for FB, men det var ingen signifikant forskjell mellom resultatene for de to legemidlene. Det var lav heterogenitet mellom studiene totalt, men studiene på SF viste stor heterogenitet innbyrdes. Dette kan skyldes den ene studien [16] hvor man fant en reduksjon i eksaserbasjoner på hele 35 %, noe som kan skyldes at den ble gjort på en subgruppe med høyere risiko for eksaserbasjoner enn de andre studiene på SF. Risikoreduksjonen for eksaserbasjoner kan være av større betydning for personer som ofte opplever eksaserbasjoner.

Data om type eksaserbasjon finnes for SF. Man fant signifikant reduksjon i eksaserbasjoner som førte til bruk av orale steroider men ikke for hospitalisering.

Når det gjelder dødelighet viste en samlet analyse av de to legemidlene ingen signifikant redusert risiko for dødelighet sammenliknet med LABA alene (odds ratio 0,89; 95 % KI 0,73 til 1,08). Det var liten heterogenitet mellom studiene. Resultatene for de to legemidlene var overensstemmende.

En meta-analyse av kombinasjonslegemidlene samlet viste økt risiko for lungebetennelse sammenliknet med LABA alene (Odds ratio 1,58; 95 % KI 1,32 til 1,88). Det var imidlertid heterogenitet mellom studiene (gjelder SF). En random effect modell ga bredere KI som ikke utelukker at det ikke er en signifikant økt risiko for lungebetennelse. I en fixed effect modell antar man at forskjeller mellom studie populasjonene kun skyldes tilfeldigheter og at studiepopulasjonene slik sett kunne vært del av en stor studie. I en random effects modell åpner man for systematiske forskjeller mellom studiepopulasjonene [17].

Når det gjaldt SF fant man en signifikant bedring i sykdomsspesifikke livskvalitetsmål sammenliknet med salmeterol alene. For BF var resultatene uklare da de to studiene sprikte.

Oppsummering

Analysene viser at kombinasjonslegemidlene reduserer risikoen for eksaserbasjoner og dødelighet signifikant og bedrer livskvaliteten sammenliknet med placebo.

Sammenliknet med inhalasjonssteroider alene ga kombinasjonslegemidlene signifikant redusert risiko for eksaserbasjoner og død og bedret livskvaliteten. Sammenliknet med LABA alene ga kombinasjonslegemidlene signifikant redusert risiko for eksaserbasjoner, men ikke for død.

Data kan tyde på en forskjell mellom type eksaserbasjoner. Effekten av kombinasjonslegemidlene på hospitalisering synes uklar.

Kombinasjonslegemidlene ga økt risiko for lungebetennelse sammenliknet med placebo og LABA, men ikke sammenliknet med inhalasjonssteroider noe som kan skyldes at inhalasjonssteroidene gir økt risiko for lungebetennelse.

En annen kunnskapsoppsummering inkluderte kort og langtidsvirkende beta2-agonister, inhalasjonskortikosteroider, antikolinergika og kombinasjoner, pluss flere ikke-medikamentelle behandlinger [18]. Man fant 42 randomiserte studier. Denne meta-analysen fant ingen signifikant mereffekt av kombinasjonsbehandling sammenliknet med LABA alene på eksaserbasjoner. Denne kunnskapsoppsummeringen definerte imidlertid eksaserbasjoner som andel pasienter som hadde opplevd minst en eksaserbasjon. Dette førte til at man ekskluderte den store TORCH-studien som ikke rapporterte eksaserbasjoner på denne måten, samtidig som man inkluderte en annen mindre studie som ble ekskludert av Nannini fordi den ikke oppga rate eksaserbasjoner. Ingen av endepunktene er gale å bruke, men det synes

rimelig å legge vekt på rate eksaserbasjoner fordi dette utnytter mest av informasjonen. Dette anbefales i en artikkel av Aaron [6] hvor det ble gjort en oppsummering av definisjoner og metoder for måling og rapportering av eksaserbasjoner i randomisert kliniske studier på behandlinger av KOLS.

Når det gjaldt dødelighet fant Wilt ingen signifikant reduksjon i dødelighet for kombinasjonsbehandling sammenliknet med LABA [18]. Dette resultatet er på linje med Nannini. Forskjellen i inkluderte studier var her mindre siden TORCH-studien var inkludert i begge meta-analysene.

Nettverks meta-analyser av legemidler mot KOLS

Nettverks meta-analyse er en metode som muliggjør sammenlikning av behandlinger som ikke har vært sammenliknet direkte i en og samme studie. Hvis legemidlene A og B ikke er studert i samme studie kan de likevel sammenliknes ved å inkludere studier som sammenlikner A og C og B og C i samme meta-analyse. Ifølge NICE er en indirekte sammenlikning en syntese av data fra studier der behandlingene ikke har blitt sammenliknet direkte, men via et nettverk av studier som sammenlikner de relevante behandlingene med andre behandlinger [19]. En variant er såkalte ”mixed treatment comparisons” som er en analyse som kombinerer studier som sammenlikner behandlingene direkte med studier som sammenlikner dem indirekte.

Jo likere studiene som inkluderes i en meta-analyse er, jo mer sannsynlig er det at analysens resultater er uten skjevheter. Et problem med nettverks meta-analyser er at de utvider antallet og type studier som inkluderes, noe som øker sannsynligheten for ulikheter mellom studiene. En potensiell fordel ved nettverks meta-analyser er at de øker antallet studier som inkluderes noe som gjør det lettere å nå statistisk signifikante resultater. Det er imidlertid fare for at dette går på bekostning av meta-analysens validitet. Når nettverks meta-analyser brukes er det viktig å vurdere om behandlingene og pasientpopulasjonene som sammenliknes er like nok [20].

NICE foretrekker data fra randomiserte kliniske studier som sammenlikner behandlinger direkte [19]. Ifølge NICE kan imidlertid en mixed treatment comparison brukes når dette vil gi ekstra informasjon som ikke er tilgjengelig fra direkte sammenlikninger. Hvis data fra direkte sammenlikninger mangler bør det gjennomføres en indirekte sammenlikning [19].

Eksaserbasjoner

Det er gjennomført en nettverks meta-analyse av effekten av ulike behandlinger mot KOLS på eksaserbasjoner [13]. Meta-analysen så på antikolinergika, inhalasjonssteroider, LABA og kombinasjoner. Meta-analysen var etter det Legemiddelverket kan se ikke sponset av noe legemiddelfirma. Selv om det er gjort flere vanlige meta-analyser av denne problemstillingen ble denne meta-analysen gjennomført fordi det ofte mangler data fra direkte sammenlikninger

og fordi vanlige meta-analyser ikke kan gi en rangering av flere behandlinger samtidig. Analysen ble gjennomført som logistisk regresjon med nærvær av eksaserbasjoner som avhengig variabel og behandling som uavhengig. Effektvariabel i meta-analysen var altså en dikotom variabel som skilte mellom pasienter som hadde hatt minst en eksaserbasjon og pasienter som ikke hadde hatt eksaserbasjoner.

Meta-analysen inkluderte 35 studier med 26 786 pasienter. Median studielengde var 25 uker, median alder 64 år og median FEV₁ var 42 % av forventet verdi. 74 % av studiene definerte eksaserbasjoner ut fra hendelser (inntak av legemiddel, legebesøk, hospitalisering) heller enn symptomer.

Alle behandlingene ble funnet å redusere eksaserbasjoner signifikant sammenliknet med placebo, med odds ratio fra 0,71 for langtidsvirkende antikolinergika til 0,78 for inhalasjonssteroider. Man fant ingen signifikant forskjell mellom LABA, langtidsvirkende antikolinergika, inhalasjonssteroider og kombinasjoner. Det var ingen signifikant forskjell mellom kombinasjonsbehandling med LABA og inhalasjonssteroider og LABA alene. Når man så kun på pasienter med FEV₁ lavere enn 40 % av forventet verdi fant man imidlertid at kombinasjonslegemidler reduserte risikoen for eksaserbasjoner sammenliknet med LABA alene (odds ratio 0,79 95 % KI 0,67 til 0,93).

En analyse av eksaserbasjoner målt som rate av eksaserbasjoner kunne gitt en mer fullstendig bruk av dataene, men slike data var ikke tilgjengelige for mange av studiene. Dette er en svakhet ved analysen.

Dødelighet

Det er gjennomført en nettverks meta-analyse av effekten av ulike behandlinger mot KOLS på dødelighet. Meta-analysen så på antikolinergika, inhalasjonssteroider, LABA og kombinasjoner. Meta-analysen var sponset av GSK og er foreløpig ikke publisert.

Meta-analysen inkluderte 38 studier på i alt 30 916 pasienter. Også upubliserte studier fra GSKs studieregister ble inkludert, men ikke andre upubliserte studier. Inklusjon av upubliserte studier fra kun en produsent gir fare for skjevhet i resultatene. Det ble ikke gjort forsøk på å vurdere faren for publiseringsskjevheter. De upubliserte studiene fra GSK er senere blitt publisert. Alle studiene var randomiserte og dobbeltblindede. Hovedanalysen ble gjennomført ved en random effects modell siden denne passet best til dataene og fordi man forventet en viss variasjon mellom studiene. Meta-analysen beskriver ikke rapportering av kvalitetsvurdering og dataekstraksjon i detalj. I denne meta-analysen ble dødelighet kun målt så lenge pasientene fortsatte å ta legemidlene. Dette i motsetning til TORCH-studien [15] hvor alle pasienter ble fulgt opp mhp dødelighet uavhengig av om de avbrøt behandlingen eller ikke. For å sikre sammenliknbarhet ble data fra TORCH begrenset til perioden pasientene sto på behandling. Inklusjon av dødelighetsdata kun fra perioden pasientene sto på

behandling kan gi alvorlige skjevheter i resultatene. Hvilken vei dette slår ut er imidlertid vanskelig å si a priori. Dette er ikke diskutert i artikkelen.

SF hadde laveste hazard ratio med 0,598 (95 % troverdighetsintervall¹ 0,38 til 0,85) sammenliknet med placebo. Resultatene for de andre behandlingene var ikke informative dvs. at troverdighetsintervallet inkluderte 1 noe som betyr at det er over 5 % sannsynlighet for ingen effektforbedring sammenliknet med placebo. FB ga en hazard ratio på 0,807, men 95 % troverdighetsintervall som inkluderte 1 (0,346 til 1,824). Det presenteres ikke mål for heterogenitet mellom studiene og ingen estimater for kombinasjonsbehandling samlet eller estimater for sammenlikning av behandlingene med hverandre. Man undersøkte imidlertid resultatene i forhold til FEV₁ i utgangspunktet og fant at resultatene var stabile på tvers av FEV₁. Resultatene var også stabile med random og fixed effekt modell.

Dødelighet er ikke inkludert som endepunkt i AstraZenecas helseøkonomiske analyse.

6 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV FORMOTEROL/BUDESONID (SYMBICORT)

6.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Refusjonssøknaden for FB er basert på to randomiserte kliniske studier som sammenlikner FB med formeterol alene, budesonid alene eller placebo. Disse er begge inkludert i meta-analysene som er beskrevet over. I tillegg inneholder refusjonssøknaden en enkel legemiddeløkonomisk analyse. Den legemiddeløkonomisk analysen beregner ressursbruk og kostnader ved bruk av henholdsvis FB og formeterol alene og relaterer disse til endepunktene fra de to kliniske studiene. Det er ikke gjort noen helseøkonomisk modellering. Beregningen gjelder det året studiene varte. IKER presenteres som kostnad for å unngå en eksaserbasjon, kostnad per symptomfri dag ekstra eller kostnad per 1 poengs bedring i sykdomsspesifikt livskvalitetsmål (SGRQ).

6.2 Kostnader

Ressursbruken er basert på registrert ressursbruk i studien til Calverley [5], men ressursbruk er ikke omtalt i den publiserte artikkelen fra denne studien. Legemiddelverket har imidlertid tidligere mottatt data fra denne delen av studien. Studien viser gjennomsnittlig antall forbrukt enheter av ulike helsetjenester per pasient i løpet av ett år. Årskostnader for FB og formeterol beregnes ved å multiplisere enhetskostnader med antall ganger ressursen er brukt. Enhetskostnadene som er brukt virker rimelige.

¹ Analysen gjøres med utgangspunkt i Bayesiansk statistikk og opererer derfor ikke med vanlig frekventistisk konfidensintervall. Troverdighetsintervall kan sies omtrent å tilsvare konfidensintervall, men har en klarere sannsynlighetsfortolkning.

Tabell 3: Oversikt over gjennomsnittlige kostnader per pasient per år for kombinasjonsbehandlinger og LABA alene. Kilde: GSKs og AZs refusjonssøknader.

Kostnadskomponenter	FB	Formeterol	Differanse	SF	Salmeterol	Differanse
Kostnader eksklusive studiemedisin	14 637	26 891	-12 254	108 991	110 983	-1 992
Kostnader eksklusive studiemedisin og produktivitetstap	11 605	13 462	-1 857	108 991	110 983	-1 992
Studiemedisin	4 856	2 502	2 354	42 410	20 049	22 361
Produktivitetstap	3 032	13 429	-10 397	0	0	0
Totale kostnader	19 492	29 393	-9 901	151 401	131 032	20 369

Legemiddelverket har sammenliknet den antatte ressursbruken i AstraZenecas analyse av FB med GSKs analyse av SF. Ressursbruken i de to analysene er vanskelig å sammenlikne av flere grunner:

- For FB er ressursbruken basert på en studie, mens den for SF er basert på ekspertvurderinger.
- For SF er kostnadsberegningene delt i to, en for moderate eksaserbasjoner og en for alvorlige eksaserbasjoner. For FB er dette registrert samlet og fordelt på behandlingsarmene i studien.
- Enhetsprisene for SF er mer fokusert på sykehusbehandling.
- Analysen av SF inkluderer ikke produktivitetstap
- Kostnadene for FB gjelder kun ett år, mens kostnadene for SF gjelder pasientenes gjenstående levetid som er 8,5 år i SF-armen.

Når det gjelder kostnader til studie medisin er disse nokså like i de to analysene

Tabell 4: Legemiddelkostnader. Kilde: GSKs og AZs refusjonssøknader.

Legemiddel	Årskostnad AUP eks mva.
FB	4 856
Formeterol	2 502
SF*	4 794
Salmeterol*	2 350

* I årskostnaden for SF og salmeterol er det justert for compliance (antatt 88 %). Full kostnad er SF 5 448 kroner og salmeterol 2 670 kroner.

I begge analyser kommer kombinasjonsbehandling ut med litt lavere kostnad enn LABA alene når man holder studiemedisin og produktivetskostnader utenfor. De to tallene er imidlertid ikke direkte sammenliknbare siden kostnadene for FB kun gjelder ett år, mens kostnadene for SF gjelder over 8 år.

6.2.1 Legemiddelets kostnadseffektivitet

AstraZeneca finner kostnader per unngåtte eksaserbasjon på 1056 kroner, per 1 poengs bedring i sykdomsspesifikk livskvalitet på 149 kroner og per symptomfri dag på 38 kroner når produktivitetstap ekskluderes. Når produktivitetstap inkluderes er FB kostnadsbesparende. Det er stor usikkerhet knyttet til om FB kan redusere sykefravær og produktivitetstap. Legemiddelverket velger derfor å legge mest vekt på tallene som utelukker produktivitetstap.

7 KONKLUSJON

AstraZenecas legemiddeløkonomiske analyse av FB inkluderer ikke beregning av effekter og kostnader på sikt. Det er også vanskelig å konkludere med om behandlingen er kostnadseffektiv fordi det ikke er etablert noen betalingsvillighet for effektmålene som brukes. Etter Legemiddelverkets vurdering er derfor refusjonssøknaden og den legemiddeløkonomiske analysen alene ikke tilstrekkelig for å kunne vurdere om FB oppfyller de faglige vilkårene for generell refusjon.

Legemiddelverket har imidlertid valgt å se refusjonssøknadene for FB og SF i sammenheng. Virkemekanisme og kjemi gir grunnlag for å anta at de to legemidlene har omtrent lik effekt. Indirekte sammenlikninger gir også grunnlag for å anta nokså lik effekt:

- Meta-analyser vs. placebo viser at de to legemidlene gir signifikant og like stor reduksjon i antall eksaserbasjoner. En samlet meta-analyse som inkluderte studier på begge legemidler fant liten heterogenitet mellom studiene noe som indikerer at de kan slås sammen. Når det gjaldt dødelighet var reduksjonen omtrent like stor for de to legemidlene. Det var imidlertid kun resultatet for SF som var signifikant. Dette kan imidlertid skyldes at studiene på FB hadde for liten styrke til å vise signifikant effekt. En samlet meta-analyse fant liten heterogenitet mellom studiene.
- Meta-analyser vs. LABA alene viser en signifikant reduksjon i eksaserbasjoner for begge legemidler. FB ga størst reduksjon, men forskjellen mellom de to legemidlene var liten og ikke signifikant. En samlet analyse fant liten heterogenitet mellom studiene. Når det gjaldt dødelighet viste en samlet meta-analyse ingen signifikant reduksjon vs. LABA alene. Resultatene for SF og FB var nokså like.

Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for SF funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at denne kombinasjonen oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon [21]. Ut fra virkemekanisme og indirekte sammenlikninger finner Legemiddelverket det også sannsynlig at FB oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon.

8 ANBEFALING

Legemiddelverket anser det for sannsynlig at FB representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ ved behandling av KOLS ifølge legemiddelets godkjente indikasjon, og dermed oppfyller de faglige kriteriene til innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon, jf. legemiddelforskriften § 14-13. Vi anbefaler at det innvilges refusjon etter blåreseptforskriften § 2, refusjonskode R95/J44 (ICPC/ICD), med følgende refusjonsberettiget bruk: *Symptomatisk behandling av pasienter med KOLS, med en FEV1 <50 % av forventet verdi (pre-bronkodilatator) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av bronkodilaterende legemidler.*

Statens legemiddelverk, 30-09-2009

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Lars Granum
saksbehandler

Berte Hedding
saksbehandler

9 REFERANSER

1. Johannessen T., L.I., Arntzen K.J., Johannessen M., Johannessen T.A., *Norsk Elektronisk Legehåndbok*. 2009, Norsk Helseinformatikk AS.
2. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Updated 2007.*
3. *Norsk Legemiddelhåndbok for Helsepersonell*, A. Vilberg, Editor. 2007, Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok.
4. Szafranski W., C.A., Ramirez A., Menga G., Sansores R., Nahabedian S., Peterson S., Olsson H., *Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease*. *European Respiratory Journal*, 2003. **21**: p. 74-81.
5. Calverley P.M., B.W., Cseke Z., Zhong N., Peterson S., Olsson H., *Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease* *European Respiratory Journal*, 2003. **22**: p. 912-919.
6. Aaron, S.D., et al., *Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials*. *Thorax*, 2008. **63**(2): p. 122-8.
7. Nelson H.S., W.S.T., Bleecker E.R., Yancey S.W., Dorinsky P.M., *The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*: A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol*. *Chest*, 2006. **129**(1): p. 15-26.
8. Rodrigo G.J., N.L.J., Rodriguez-Roisin R., *Safety of Long-Acting Beta-Agonists in Stable COPD - A Systematic Review*. *Chest*, 2008. **133**(5): p. 1079-1087.
9. Levenson, M., *Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis*, FDA, Editor. 2008, FDA (United States Food and Drug Administration).
10. Nannini, L., et al., *Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD003794.
11. Nannini, L.J., et al., *Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD006829.
12. Nannini, L.J., et al., *Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD006826.
13. Puhan, M.A., et al., *Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis*. *BMC Med*, 2009. **7**: p. 2.
14. Hawkins, N., *Network meta-analysis of mortality in COPD treatments*. Upublisert.
15. Calverley, P.M., et al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(8): p. 775-89.
16. Kardos, P., et al., *Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **175**(2): p. 144-9.
17. Bjørndal, A.r., *Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*. Oslo: Kunnskapssenteret, 2006. Tilgjengelig på www.kunnskapssenteret.no, 2006.

18. Wilt, T.J., et al., *Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2007. **147**(9): p. 639-53.
19. NICE, *Updated guide to the methods of technology appraisal - June 2008*. 2008.
20. Roehm, E., *Are network meta-analysis more prone to unreliable conclusions?*
21. Legemiddelverket, *Refusjonsrapport – Seretide (salmeterol/flutikasonpropionat) til behandling av KOLS* Legemiddelverket, Editor. 2009: Oslo.