

Refusjonsrapport

Tobramycin (Tobi Podhaler) til
behandling av cystisk fibrose.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

24-02-2012

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for tobramycin (Tobi Podhaler) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Tobi Podhaler er indisert som suppresjonsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos voksne og barn fra 6 år og eldre med cystisk fibrose.

Bakgrunn:

Cystisk fibrose (CF) skyldes en genmutasjon som gir seige og vannfattige sekreter fra eksokrine kjertler. Hovedsymptomene er fra luftveier og magetarmkanal. *Pseudomonas aeruginosa* er en bakterie som lett etablerer seg i nedre luftveier hos CF-pasienter, og som gir økt morbiditet og mortalitet. Kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa* bør inngå i et fast behandlingsprogram med intravenøse antibiotikakurer hver 3. måned og inhalert antibiotika i periodene mellom.

Tobi Podhaler er inhalasjonspulver med virkestoffet tobramycin, som administreres ved hjelp av Podhaler inhalator. Fra før finnes Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum. Den kliniske dokumentasjon viser at Tobi Podhaler har bedre effekt enn placebo på lungefunksjon hos CF-pasienter som er kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa*. En komparativ studie konkluderer med at Tobi Podhaler har tilsvarende effekt som Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator i å forbedre lungefunksjon.

Refusjonssøker har gjort en kostnadsminimeringsanalyse der Tobi Podhaler sammenlignes med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Legemiddelkostnaden for Tobi Podhaler er nesten 20 % høyere enn for Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator når kostnader for nødvendig inhalasjonsutstyr er tatt med. En komparativ studie målte økt tidsbruk til administrering av inhalasjonsvæske sammenlignet med Podhaler. Refusjonssøker har verdsatt tidsbruken som tapt fritid ved å bruke gjennomsnittslønn etter skatt. Verdien av spart tid vil på denne måten veie opp for merkostnaden for Tobi Podhaler. Innen helseøkonomiske analyser er det imidlertid ikke enighet om hvordan tapt fritid skal verdsettes.

I vurderingen har Legemiddelverket vektlagt alvorlighetsaspektet for den aktuelle pasientgruppen. I dag er det bare ca halvparten av CF-pasientene, som er kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa*, som gjennomfører anbefalt behandling med inhalert antibiotika. Legemiddelverket har derfor tatt hensyn til de fordelene som fremheves for

Tobi Podhaler selv om verdsettingen av disse er usikre, herunder redusert tidsbruk, redusert risiko for kontaminering, økt fleksibilitet og forenklet administrasjon.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at tobramycin (Tobi Podhaler) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15. mars 2012 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av Pseudomonas aeruginosa hos pasienter fra 6 år med cystisk fibrose.						
Refusjonskoder:						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
T99	Cystisk fibrose	-	E84	Cystisk fibrose	-	
Vilkår: -						

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 CYSTISK FIBROSE [1]	7
1.2 BEHANDLING [3].....	7
1.2.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [2].....	8
1.2.2 <i>Behandling med tobramycin til inhalasjon</i> [4, 5].....	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TOBI PODHALER (TOBRAMYCIN)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	9
2.2 LEGEMIDDEL VERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	11
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	11
2.2.3 <i>Oppsummering</i>	12
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TOBI PODHALER (TOBRAMYCIN)	12
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	12
3.1.1 <i>Kostnader (input data)</i>	12
3.2 RESULTATER.....	14
3.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	14
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	15
3.3.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	15
3.3.2 <i>Modellstruktur</i>	15
3.3.3 <i>Kostnadsdata</i>	15
3.4 OPPSUMMERING.....	17
4 DISKUSJON	18
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN.....	18
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	19
6 KONKLUSJON	20
7 REFERANSER	21

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Tobi Podhaler
Virkestoff: tobramycin
Indikasjon: Tobi Podhaler er indisert som suppresjonsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av Pseudomonas aeruginosa hos voksne og barn fra 6 år og eldre med cystisk fibrose.

ATC-nr: J01GB01

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 22-08-2011
Saksbehandling startet: 29-08-2011
Opphold i saksbehandlingen: 1 dag
Vedtak fattet: 24-02-2012
Saksbehandlingstid: 178 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Cystisk fibrose [1]

Cystisk fibrose (CF) skyldes en genmutasjon som gir forstyrret transport av klorid over cellemembranen i alle kroppens eksokrine kjertler. Dette fører til at sekreter blir vannfattige og seige. CF er altså en multiorgansykdom. Hovedsymptomene er fra luftveier og magetarmkanal. I tillegg vil allmenntilstanden ofte være redusert. Kronisk hoste med seigt, purulent ekspektorat og kroniske sinusittsymptomer er vanlig. Gastrointestinale symptomer kan være endret avføring (løs/obstipasjon) og underernæring. Vekst- og utviklingsretardasjon (sen pubertet) sees ofte hos barna. Ved CF forkortes livslengden.

Lungeaffeksjon er alvorligst og står for 95 % av mortaliteten. Seigt sekret som vanskelig dreneres, disponerer for residiverende og kroniske infeksjoner i nedre luftveier. Resultatet blir etter hvert progredierende lungeskade. *Pseudomonas aeruginosa* er en bakterie som lett etablerer seg i nedre luftveier hos CF-pasienter [2]. Over halvparten av voksne pasienter er kroniske bærere. Prevalensen er lavere hos barn og ungdom. Når *pseudomonas aeruginosa* først har etablert seg, får CF-pasientene gjerne mer slim og seigere slim. De får et raskere fall i lungefunksjonen. En CF-pasient som er kronisk bærer av *pseudomonas aeruginosa*, vil ha økt morbiditet og mortalitet.

Pankreasinsuffisiens sees hos ca. 85 % og skyldes seigt sekret som blokkerer utførselsgangen. Ubehandlet gir dette malabsorpsjon og avføring rik på fett (steatoré). 10–15 % utvikler diabetes.

Diagnosen stilles på bakgrunn av ett eller flere kliniske symptomer forenelig med CF (eller søsken med sikker CF), positiv svettetest (høye klorverdier) og mutasjoner i CF-genet.

Insidensen er ca. 1:4000–5000 i Skandinavia. Norsk senter for cystisk fibrose hadde pr. 01.01.11 registrert 283 personer med CF i Norge. Gjennomsnittlig levealder er i dag over 40 år, og den har vært stigende de senere årene.

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom anses oppfylt.

1.2 Behandling [3]

Målsettingen er å oppnå normal vekst og utvikling, sikre god ernæringsstatus og forhindre/utsette progresjon av lungesykdommen. De som har pankreasinsuffisiens får

pankreasenzymer til alle måltider, og alle får ekstra tilskudd av fettløslige vitaminer. Lungebehandlingen består av inhalasjonsbehandling (mukolytika, bronkolytika hydrerende) og lungefysioterapi.

En tidlig og aggressiv behandling av bakterielle lungeinfeksjoner med antibiotika (intravenøst, peroralt og ved inhalasjon) er svært viktig. Bakteriell monitorering (prøve fra nedre luftveier hver 4.-6. uke) og tidlig eradikering av *Pseudomonas aeruginosa* og en del andre bakterier er av vesentlig betydning for å utsette lungesykdommen. Antibiotika brukes liberalt for tidlig å redusere bakteriemengde i øvre og nedre luftveier.

1.2.1 *Pseudomonas aeruginosa* [2]

Det er viktig å forhindre kronisk kolonisering med *Pseudomonas aeruginosa* ved å være tidlig ute med behandling.

Eradikeringskur ved første gangs påvisning av *Pseudomonas aeruginosa* består av ett peroralt medikament (ciprofloxacin) og ett inhalasjonsmedikament (colistin, tobramycin). Hvis den første eradikeringskuren ikke lykkes, eller det raskt oppstår ny kolonisering, startes to ukers intravenøs kur med to pseudomonaspreparater. Den vanligste kombinasjonen er tobramycin og ceftazidim. Det skal gis høye doser. Den intravenøse kuren etterfølges av inhalasjonsbehandling med tobramycin.

Kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa* bør inngå i et fast behandlingsprogram. Det består av faste intravenøse antibiotikakurer hver 3. måned. Det velges et aminoglykosid (tobramycin) i kombinasjon med et betalaktam-antibiotikum (ceftazidim, aztreonam eller meropenem). Videre er det ønskelig at alle CF-pasienter med kronisk pseudomonas-infeksjon inhalerer antibiotika i periodene mellom de intravenøse kurene slik at mikroben utsettes for et kontinuerlig antibiotika-press.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

1.2.2 Behandling med tobramycin til inhalasjon [4, 5]

Tobi Podhaler er inhalasjonspulver med virkestoffet tobramycin, som administreres ved hjelp av en håndholdt inhalator. Fra før finnes tobramycin i Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator.

Tobramycin til inhalasjon er indisert for langtidsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter fra 6 år med cystisk fibrose.

Tobramycin er et aminoglykosidantibiotikum. Det virker hovedsakelig ved å hemme proteinsyntesen, noe som fører til forandring av permeabilitet i cellemembranen, progressiv ødeleggelse av celleveggen og til slutt celledød.

Tobramycin til inhalasjon skal tas i sykluser som består av 28 dager med behandling, etterfulgt av 28 dager uten behandling. Den sykliske behandlingen bør fortsette så lenge legen mener at pasienten har klinisk nytte av behandlingen.

Anbefalt dose for Tobi Podhaler er 112 mg tobramycin (4 x 28 mg kapsler) gitt to ganger daglig. For Tobi inhalasjonsvæske er anbefalt dose én ampulle (300 mg) to ganger daglig. Doseringen er lik for barn og voksne.

De vanligst rapporterte bivirkningene er hoste med eller uten oppspytt, hemoptyse (hoste opp blod), feber, dyspne, orofaryngeal smerte og dysfoni (heshet). I kliniske studier er hoste rapportert hyppigere for Tobi Podhaler enn for tobramycin inhalasjonsvæske til nebulisator. Ototoksisitet er rapportert i forbindelse med parenterale aminoglykosider. Pasienter rapporterte om hørselstap og tinnitus i de kliniske studiene med Tobi Podhaler.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TOBI PODHALER (TOBRAMYCIN)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det kliniske fase III utviklingsprogrammet for Tobi Podhaler bestod av to studier:

EVOLVE

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert studie for å vurdere effekt og sikkerhet av Tobi Podhaler. Tobi Podhaler 112 mg (4 x 28 mg kapsler) ble gitt to ganger daglig i tre behandlingssykluser med 28 dager med aktiv behandling og 28 dager uten behandling (en total behandlingsperiode på 24 uker). Pasientene som ble randomisert til placebogruppen, fikk placebo under den første behandlingssyklusen og Tobi Podhaler i de to etterfølgende syklusene. Syklus 1 var dobbeltblindet, mens syklus 2 og 3 var åpne. Studien inkluderte 102 pasienter med CF i alderen 6 - 21 år med en baseline FEV1 på 25-80 % av forventet. Pasientene hadde ikke fått inhalert tobramycin de siste 4 månedene før studiestart.

Tobi Podhaler forbedret lungefunksjonen signifikant sammenlignet med placebo, med en relativ økning i FEV1% av forventet på ca. 13 % etter 28 behandlingsdager. Denne forbedringen av lungefunksjonen ble opprettholdt i de to etterfølgende behandlingssyklusene med Tobi Podhaler. Pasientene i placebogruppen opplevde en tilsvarende bedring i FEV1% av forventet i forhold til baseline da de gikk over fra placebo til Tobi Podhaler i begynnelsen av den andre behandlingssyklusen. Behandling med Tobi

Podhaler i 28 dager førte til en statistisk signifikant reduksjon i tetthet av *Pseudomonas aeruginosa* i sputum (gjennomsnittsforskjell fra placebo på rundt 2,70 log₁₀ i kolonidannende enheter/CFUs).

EAGER

Dette var en randomisert, åpen fase 3 studie som så på effekt og sikkerhet av Tobi Podhaler sammenlignet med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Pasientene fikk behandling med enten Tobi Podhaler (112 mg) eller tobramycin (300 mg/5 ml) inhalasjonsvæske til nebulisator 2 ganger daglig i behandlingssykluser på 28 dager med en påfølgende 28 dagers periode uten behandling, i totalt 3 behandlingssykluser.

Studien inkluderte 553 pasienter over 6 år med CF. Pasientene måtte ha påvist infeksjon med *Pseudomonas aeruginosa*. FEV₁ ved inklusjon måtte være 25-75 % av forventet. De fleste pasientene var voksne med kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* og hadde tidligere behandlingserfaring med tobramycin.

Behandling med Tobi Podhaler og tobramycin inhalasjonsvæske til nebulisator, medførte relative økninger i FEV₁% av forventet på henholdsvis 5,8 % og 4,7 % fra baseline til dag 28 i den tredje behandlingssyklusen. Forbedringene i FEV₁% av forventet var numerisk større i gruppen som fikk Tobi Podhaler og var statistisk "non-inferior" versus Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Forbedringen i lungefunksjon var mindre i denne studien, og dette forklares med at de fleste pasientene i denne studien tidligere var behandlet med inhalert tobramycin.

Økningen fra baseline FEV₁ var større hos pasienter <20 år enn hos pasienter >20 år i begge armene. Hos pasientene <20 år, var økningen i FEV₁% av forventet fra baseline 11,3 % for Tobi Podhaler og 6,9 % for inhalasjonsvæske til nebulisator etter 3 sykluser. Hos pasientene >20 år var endringen i FEV₁% fra baseline 0,3 % med Tobi Podhaler og 0,9 % med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Av tolerabilitetsårsaker valgte voksne pasienter oftere å slutte med Tobi Podhaler enn med inhalasjonsvæske til nebulisator.

Den hemmende effekten på tetthet av *Pseudomonas aeruginosa* i sputum var statistisk signifikant i begge armene, og lik for alle aldersgruppene.

Den gjennomsnittlige forskjellen i tidsbruk for administrasjon av en dose var på 14 minutter per dose (5,6 minutter med Tobi Podhaler vs. 19,7 minutter med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator, $p < 0,0001$). Pasientene rapporterte konsekvent om høyere brukervennlighet og var totalt mer tilfredse (hentet fra spørreskjema hvor pasientene rapporterte om resultat) med Tobi Podhaler sammenlignet med tobramycin væske til nebulisator, i hver behandlingssyklus.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Det søkes om refusjon i henhold til indikasjon, dvs. til langtidsbehandling av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter fra 6 år med cystisk fibrose. Dette samsvarer med de pasientene som er inkludert i studiene EVOLVE og EAGER.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosering av Tobi Podhaler i studiene er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen, 112 mg tobramycin (4 x 28 mg kapsler) to ganger daglig i sykluser som består av 28 dager med behandling, etterfulgt av 28 dager uten behandling.

Komparator i forhold til klinisk praksis

I EVOLVE er placebo komparator. Sammenligning med placebo er relevant for å vise effekt eller mangel på effekt av behandlingen. I EAGER er Tobi Podhaler sammenlignet med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Dette er en relevant sammenligning siden Tobi Podhaler vil brukes i stedet for Tobi inhalasjonsvæske i klinisk praksis. Dosering av Tobi inhalasjonsvæske i studien er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Endepunkt i begge studiene er relativ endring i FEV1% av forventet fra baseline. Dette er i tråd med EMAs retningslinjer for CF. FEV1 er et godt dokumentert og kvantitativt mål på lungefunksjon. I EAGER-studien er imidlertid FEV1 et sekundært endepunkt. Studiens primære mål var å se på sikkerheten av Tobi Podhaler gitt over 3 sykluser.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Dokumentasjonsgrunnlaget for Tobi Podhaler består av to randomiserte fase III kliniske studier. Studiene er ikke publisert. Studiepopulasjonen er representativ for norsk populasjon det søkes refusjon for, og dosering av Tobi Podhaler i studiene er i tråd med preparatomtalen og gjenspeiler relevant klinisk praksis.

Dokumentasjon for komparativ effekt av Tobi Podhaler vs. Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator er begrenset til en non-inferiority studie. Dette er en åpen studie, uten placeboarm. Resultatene tyder på at Podhaler og inhalasjonsvæske har likeverdig effekt på lungefunksjon hos CF-pasienter som er kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa*, selv om resultatene er mindre tydelige for pasienter > 20 år.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Både EVOLVE og EAGER har en varighet på totalt 3 behandlingssykluser. Det finnes ikke langtids sikkerhetsdata for Tobi Podhaler.

2.2.3 Oppsummering

Den kliniske dokumentasjon viser at Tobi Podhaler har bedre effekt enn placebo på lungefunksjon hos CF-pasienter som er kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa*. En komparativ studie konkluderer med at Tobi Podhaler er statistisk "non-inferior" versus Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator i å forbedre lungefunksjon.

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskaplig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TOBI PODHALER (TOBRAMYCIN)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Refusjonssøker har gjort en kostnadsminimeringsanalyse der Tobi Podhaler sammenlignes med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Refusjonssøker viser til EAGER-studien som viste at forbedringene i FEV1 % var statistisk "non-inferior" for Tobi Podhaler versus Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator.

3.1.1 Kostnader (input data)

I analysen inkluderes kostnader for legemiddel, inhalasjonsutstyr og tidsbruk.

Legemiddelkostnad

Tabell 1: Legemiddelkostnader

Legemiddel	Styrke	Antall doser	Doser per dag	Maks AUP/ Refusjonspris	eks mva	Kostnad per dag eks mva
Tobi Podhaler	28 mg	224	4 x 2 daglig	23 696,30	18 957,04	677,04
Tobi inhalasjonsvæske	300 mg/5 ml	56	1 x 2 daglig	19 513,00	15 610,40	557,51

Legemiddelkostnadene er vist i tabellen over. Refusjonssøker har tilbudt en noe redusert refusjonspris for Tobi Podhaler underveis i søknadsprosessen. Tobi Podhaler gir en merkostnad for selve legemiddelet på 119,53 kroner per dag sammenlignet med Tobi inhalasjonsvæske. Ved 6 behandlingssykluser på 28 dager hver i løpet av et år, tilsvarer dette en årlig merkostnad for legemiddelet på vel 20 000 kroner.

Kostnad inhalasjonsutstyr

For Tobi Podhaler følger det inhalatorer med i pakningen. Det er ikke behov for annet administrasjonsutstyr.

For Tobi inhalasjonsvæske har refusjonssøker beregnet kostnad per dag for nødvendig inhalasjonsutstyr, se tabell under.

Tabell 2: Inhalasjonsutstyr med Tobi. Beregning av kostnad per dag. Kilde: Refusjonssøknad

	Veil pris eks mva	Forventet levetid (dager)	Kostnad per dag
Inhalasjonsapparat PARI Boy SX	2575	1825	1,41
Inhalasjon forstøver årspakke Boy SX	253	270	0,94
Inhalasjon filter ventilsett	135	365	0,37
Inhalasjon bakteriefilter pk/30	217	1	7,23
Inhalasjon kompressorfilter pk/5	80	270	0,06

Refusjonssøker antar 6 behandlingssykluser per år, dvs. 168 behandlingsdager av totalt 365 dager. Årskostnaden for inhalasjonsutstyret blir: $(1,41 + 0,94 + 0,37 + 0,06) * 365 + (7,23 * 168) = 2\,229,34$ kroner. Fordelt på 168 behandlingsdager tilsvarer dette 13,27 kroner per behandlingsdag.

Kostnad tidsbruk

EAGER-studien viste en forskjell i tidsbruk på gjennomsnittlig 14 minutter per dose (5,6 minutter med Tobi Podhaler vs. 19,7 minutter med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator, $p < 0,0001$). I denne tidsbruken inngår ikke tid til oppsett, demontering og desinfeksjon. Refusjonssøker antar derfor en forskjell i tidsbruk på 20 minutter per dose, dvs. 40 minutter per dag.

Videre er det antatt at pasienter under 9 år trenger hjelp av en pårørende til å bruke nebulisator. Basert på aldersfordelingen til de som fikk tobramycin i 2010 ifølge Reseptregisteret, utgjør dette 21,2 % av brukerne. Tidsbruk per behandlingsdag blir da 40 minuttter for 78,8 % av brukerne og 80 minutter (en pasient + en pårørende) for 21,2 % av brukerne. I gjennomsnitt blir dette 48,48 minutter per behandlingsdag.

Refusjonssøker har verdsatt tidsbruken som tapt fritid ved å bruke gjennomsnittslønn etter skatt, se tabell under.

Tabell 3: Beregning av gjennomsnittlig timelønn etter skatt.

		Kilder
Gjennomsnittlig månedslønn 2011	38 168,00	Gjennomsnittlig månedslønn 2010 (Kilde: ssb) + 4 % lønnsvekst. Refusjonssøker antar samme lønnsvekst som foregående år.
Arbeidstimer per måned	143,75	Et årsverk 230 arbeidsdager a 7,5 timer. Kilde: Skatteetaten
Brutto timelønn	265,48	
Marginalskatt	35,8 %	Marginalskatten for en gjennomsnittslønn på ca 38000 er 28 % + 7,8 % i trygdeavgift. Kilde: Skatteetaten
Netto timelønn	170,44	

Ved å ta utgangspunkt i at Tobi Podhaler frigjør 48,48 minutter per behandlingsdag, vil verdsetting av denne tiden som gjennomsnittslønn etter skatt være 137,72 kroner.

3.2 Resultater

3.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 4: Resultater kostnadsminimeringsanalyse

Kostnad per dag	Tobi Podhaler	Tobi inhalasjonsvæske	Forskjell
Legemiddel	677,04	557,51	119,53
Inhalasjonsutstyr	-	13,27	- 13,27
Tidsbruk	-	137,72	- 137,72
Totalt	677,04	708,50	- 31,46

Refusjonssøkers analyse viser at Tobi Podhaler gir en total kostnad per behandlingsdag som er 31,46 kroner mindre enn for Tobi inhalasjonsvæske, og at Tobi Podhaler dermed er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ sammenlignet med Tobi inhalasjonsvæske.

Refusjonssøker nevner flere mulige fordeler med Tobi Podhaler, sammenlignet med Tobi inhalasjonsvæske, som ikke er tatt med i beregningene. En av fordelene refusjonssøker nevner, er at det er mindre risiko for kontaminering av inhalasjonsutstyr ved bruk av Podhaler. Videre påpekes det at en liten Podhaler er lettere å ta med og gir økt fleksibilitet for pasienten sammenlignet med en strømdrevet nebulisator. Refusjonssøker antar også at

enklere administrering med Podhaler kan gi bedre behandlingsetterlevelse og dermed større utbytte av tobramycinbehandlingen.

Refusjonssøker har ikke gjort sensitivitetsanalyser.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.3.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Refusjonssøker forventer at Tobi Podhaler vil være et alternativ for pasienter som ellers ville blitt behandlet med Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator, og har valgt dette som komparator.

Legemiddelverket mener at valg av komparator synes rimelig.

3.3.2 Modellstruktur

Bruk av kostnadsminimeringsanalyse forutsetter at det er likeverdig effekt og bivirkningsprofil mellom Tobi Podhaler og komparator. EAGER-studien konkluderer med at forbedringene i FEV1 % var statistisk "non-inferior" for Tobi Podhaler versus Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator.

Legemiddelverket er enig i at kostnadsminimeringsanalyse kan brukes i dette tilfellet.

3.3.3 Kostnadsdata

I analysen er det i tillegg til kostnader for legemiddel også inkludert kostnader for inhalasjonsutstyr og tidsbruk.

Kostnad tidsbruk

Ifølge preparatomtalen må Tobi inhalasjonsvæske ikke blandes med andre legemidler i nebulisatoren. Bruk av Tobi inhalasjonsvæske vil derfor medføre ekstra tidsbruk for pasienten. Det er en styrke ved dokumentasjonen at forskjell i tidsbruk ved bruk av Podhaler versus inhalasjonsvæske er målt i EAGER-studien.

Refusjonssøker har verdsatt tidsbruken som tapt fritid ved å bruke gjennomsnittslønn etter skatt. Dette er i tråd med Finansdepartementets veileder i samfunnsøkonomiske analyser (2005). En forutsetning som er lagt inn i refusjonssøkers beregning er at tapt fritid verdsettes likt for barn og voksne. Det er også antatt at tiden med nebulisator ikke kan brukes til noe annet, eksempelvis lese eller se på tv, og at all tiden regnes som tapt fritid.

Innen helseøkonomiske analyser er det ikke enighet om hvordan tapt fritid skal verdsettes. Det er derfor anbefalt at det gjøres en sensitivitetsanalyse der fritiden verdsettes til null kroner. Ved bare å sammenligne kostnader for legemiddel og inhalasjonsutstyr, vil Tobi Podhaler gi en daglig merkostnad på i underkant av 20 % sammenlignet med Tobi inhalasjonsvæske.

Refusjonssøker regner 6 minutter til oppsett, demontering og desinfeksjon per dose. Det synes ikke rimelig å regne tidsbruk for dette til både barn og voksen for pasienter < 9 år. Det er sannsynlig at det er den voksne som gjør dette. Dessuten vil barn som bruker Tobi Podhaler også trenge hjelp av en voksen. Ifølge preparatomtalen for Tobi Podhaler bør omsorgspersoner hjelpe barn som starter behandling med Tobi Podhaler, spesielt de i alderen 10 år og yngre, og bør fortsette å veilede dem inntil de selv kan bruke Podhaleren riktig uten hjelp.

Tabell 5. Beregning av tidsbruk per dose for barn < 9 år.

	Tobi inhalasjonsvæske		Tobi Podhaler	
Pasient < 9 år	19,7 min.	Kilde: EAGER-studien	5,6 min.	Kilde: EAGER-studien
Pårørende hjelper	25,7 min.	+ 6 min. til oppsett, demontering og desinfeksjon	5,6 min.	
Total tidsbruk	45,4 min.		11,2 min.	

Beregningene over gir en forskjell i tidsbruk på 34,2 min. per dose, og 68,4 min. per dag for pasienter under 9 år. Basert på disse antagelsene blir tapt fritid 40 min for 78,8 % av pasientene og 68,4 min (pasient + pårørende) for 21,2 % av pasientene. Dette gir i gjennomsnitt en økt tidsbruk på 46,03 minutter per dag for inhalasjonsvæske sammenlignet med Podhaler, dvs. noe mindre enn 48,48 minutter beregnet i refusjonssøkers analyse. Dette har liten betydning for resultatet.

Kostnad inhalasjonsutstyr

Det kan antas at de fleste CF-pasienter som er kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa* også bruker andre legemidler enn tobramycin på nebulisator, og at de derfor allerede har nødvendig inhalasjonsutstyr.

Det synes derfor riktigere å beregne en dagskostnad ut i fra at inhalasjonsutstyret brukes alle 365 dager i året, og ikke bare 168 behandlingsdager med tobramycin. Dette gir en dagskostnad på 10,01 kroner per behandlingsdag, sammenlignet med 13,27 kroner i refusjonssøkers analyse. Videre kan det diskuteres om hele denne kostnaden skal tillegges tobramycinbehandlingen, siden dette er utstyr pasienten uansett vil ha til andre inhalasjonslegemidler. Det vil likevel være rimelig å ta med kostnad for bakteriefilter som byttes hver behandlingsdag, 7,23 kroner, i de daglige kostnadene for tobramycin.

Siden kostnader til inhalasjonsutstyr utgjør bare en liten del av totalkostnaden, vil disse justeringene ha liten betydning for resultatet.

Andre fordeler med Tobi Podhaler

Legemiddelverket ser flere mulige fordeler med Tobi Podhaler, sammenlignet med Tobi inhalasjonsvæske, som ikke er tatt med i beregningene:

- Det er mindre risiko for kontaminering av inhalasjonsutstyr ved bruk av Podhaler.
- Podhaler er lettere å ta med og gir økt fleksibilitet for pasienten sammenlignet med en strømdrevet nebulisator.
- En enklere administrering med Podhaler kan gi bedre behandlingsetterlevelse og dermed større utbytte av tobramycinbehandlingen.

CF-pasienter som er kroniske bærere av *pseudomonas aeruginosa*, har økt morbiditet og mortalitet. Det er ønskelig at alle CF-pasienter med kronisk *pseudomonas*-infeksjon inhalerer antibiotika i periodene mellom de intravenøse kurene slik at mikroben utsettes for et kontinuerlig antibiotikapress [2]. Dette krever imidlertid stor innsats fra pasienten. I dag er det bare ca. halvparten av de kroniske bærerne av *pseudomonas aeruginosa* som inhalerer antibiotika mellom kurene. De føler det blir for tidkrevende.

Legemiddelverket anser derfor at en forenklet administrering av legemidlet er særlig viktig for denne pasientgruppen. Dette er imidlertid en faktor det er vanskelig å verdsette.

Noen pasienter vil fortsatt ha behov for Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Eksempelvis vil små barn og voksne med svært redusert lungekapasitet ikke kunne inhalere tobramycin effektivt nok fra Tobi Podhaler. Videre viser den komparative studien ikke likeverdig effekt for Tobi Podhaler og inhalasjonsvæske like sikkert for CF-pasienter > 20 år, som for CF-pasienter < 20 år. Hoste er også rapportert hyppigere for Tobi Podhaler enn for Tobi inhalasjonsvæske.

3.4 Oppsummering

Legemiddelkostnaden for Tobi Podhaler er 21,4 % høyere enn for Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator. Kostnadsforskjellen er noe mindre når kostnader til nødvendig inhalasjonsutstyr legges til for Tobi inhalasjonsvæske, men er fortsatt nærmere 20 %.

EAGER-studien viste en forskjell i tidsbruk som svarer til gjennomsnittlig 28 minutter per dag for Podhaler og inhalasjonsvæske. I tillegg kommer tidsbruk til voksne som må hjelpe barn med inhalasjon og tidsbruk til oppsett, demontering og desinfeksjon av nebulisator.

Refusjonssøker har verdsatt tidsbruken som tapt fritid ved å bruke gjennomsnittslønn etter skatt. Verdien av spart tid vil på denne måten veie opp for merkostnaden for Tobi Podhaler. Innen helseøkonomiske analyser er det imidlertid ikke enighet om hvordan tapt fritid skal verdsettes.

Refusjonssøker peker også på andre fordeler med Tobi Podhaler, som er vanskelig å verdsette og som ikke er inkludert i beregningene, herunder redusert risiko for kontaminering, økt fleksibilitet og forenklet administrasjon for pasienten.

I vurderingen har Legemiddelverket vektlagt alvorlighetsaspektet for den aktuelle pasientgruppen. Det er tatt hensyn til de fordelene som fremheves for Tobi Podhaler selv om verdsettingen av disse er usikre.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at Tobi Podhaler er et kostnadseffektivt alternativ til Tobi inhalasjonsvæske, selv om det er knyttet usikkerhet til dette.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

1. Cystisk fibrose er en alvorlig sykdom.
2. CF-pasienter med kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* har behov for langvarig behandling.
3. Refusjonssøker har dokumentert klinisk effekt i relevant pasientpopulasjon.
4. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at Tobi Podhaler er et kostnadseffektivt alternativ til Tobi inhalasjonsvæske, selv om det er knyttet usikkerhet til dette.

Legemiddelkostnaden for Tobi Podhaler er nesten 20 % høyere enn for Tobi inhalasjonsvæske til nebulisator når kostnader for nødvendig inhalasjonsutstyr er tatt med. I vurderingen har Legemiddelverket vektlagt alvorlighetsaspektet for den aktuelle pasientgruppen. CF er en alvorlig sykdom, og CF-pasienter som er kroniske bærere av *pseudomonas aeruginosa*, vil ha økt morbiditet og mortalitet. I dag er det bare ca halvparten av disse pasientene som gjennomfører anbefalt behandling med inhalert antibiotika. Legemiddelverket har derfor tatt hensyn til de fordelene for pasienten som fremheves for Tobi Podhaler selv om verdsettingen av disse er usikre, herunder redusert tidsbruk, redusert risiko for kontaminering, økt fleksibilitet og forenklet administrasjon.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I budsjettberegningene har refusjonssøker forutsatt at Tobi Podhaler vil fortrenge Tobi inhalasjonsvæske, og at markedet ikke utvides. Budsjettmessige konsekvenser beregnes ved å multiplisere merkostnaden per pakning for Tobi Podhaler med estimert antall pakninger solgt. Refusjonssøker har beregnet en merkostnad for folketrygden på nesten 1,9 millioner kroner i 2016. Dette er uten fratrukk for forventede fremtidige utgifter til individuell refusjon.

Legemiddelverket mener at en enklere administrasjon med Tobi Podhaler kan medføre at flere CF-pasienter med kronisk lungeinfeksjon forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* gjennomfører anbefalt inhalasjonsbehandling med tobramycin. Legemiddelverket har derfor gjort en budsjettberegning der det tas høyde for at markedet utvides noe.

Det er beregnet kostnader for et scenario der Tobi Podhaler innvilges forhåndsgodkjent refusjon, og for et scenario der Tobi Podhaler ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Konsekvensene for Folketrygdens legemiddelbudsjett av å innvilge Tobi Podhaler forhåndsgodkjent refusjon vil være differansen mellom disse to scenariene.

Tabell 6 Beregning av budsjettkonsekvenser

	2012	2013	2014	2015	2016
Tobi Podhaler har ikke forhåndsgodkjent refusjon:					
Antall pasienter inhalasjonsvæske	85	80	75	70	65
Kostnad inhalasjonsvæske	9 951 630	9 366 240	8 780 850	8 195 460	7 610 070
Antall pasienter Podhaler (individuell refusjon)	20	30	40	50	60
Kostnad Podhaler	2 843 560	4 265 340	5 687 120	7 108 900	8 530 680
Total kostnad	12 795 190	13 631 580	14 467 970	15 304 360	16 140 750
Tobi Podhaler har forhåndsgodkjent refusjon:					
Antall pasienter inhalasjonsvæske	55	45	45	45	45
Kostnad inhalasjonsvæske	6 439 290	5 268 510	5 268 510	5 268 510	5 268 510
Antall pasienter Podhaler	50	70	80	90	100
Kostnad Podhaler	7 108 900	9 952 460	11 374 240	12 796 020	14 217 800
Total kostnad	13 548 190	15 220 970	16 642 750	18 064 530	19 486 310
Budsjettvirkning					
	753 000	1 589 390	2 174 780	2 760 170	3 345 560

Forutsetningene som er lagt til grunn for beregningen:

- Antall pasienter: Refusjonssøker viser til at det ble solgt 406 pakninger Tobi i 2010. Ved bruk av 6 pakninger i året tilsvarer dette ca. 70 helårspasienter. Dersom en tar hensyn til compliance og pasienter som begynner/slutter behandling i løpet av

kalenderåret, antas det at ca. 100 pasienter benytter Tobi årlig. Dette stemmer godt overens med at det i 2011 var registrert vel 280 CF-pasienter i Norge, og at over halvparten av voksne pasienter er kroniske bærere av *Pseudomonas aeruginosa* (lavere prevalens hos barn og ungdom), men at bare ca. halvparten av disse bruker inhalert antibiotika [2].

- I scenariet der Tobi Podhaler *ikke* har forhåndsgodkjent refusjon, er det antatt at populasjonen som får behandling med tobramycin øker med 5 pasienter i året.
- I scenariet der Tobi Podhaler har forhåndsgodkjent refusjon, er det antatt at populasjonen øker med 10 pasienter i året. Dette er med bakgrunn i at enklere administrasjon med Tobi Podhaler kan gjøre at flere kroniske bærere vil gjennomføre anbefalt behandling med inhalert antibiotikum.
- Følgende legemiddelkostnader (AUP inkl. mva) er brukt i beregningene:

	Tobi Podhaler	Tobramycin inhalasjonsvæske
Dagskostnad	846,30	696,89
Årskostnad	142 178	117 078

Ved beregning av årskostnad antas 168 behandlingdager per år.

- Det er gjort fratrukk for forventede fremtidige utgifter til individuell refusjon etter blåreseptforskriftens § 3.
- Det er ikke gjort fratrukk for pasientenes egenandeler. Mange av pasientene er barn og fritatt for egenandel, og øvrige CF-pasienter antas i de fleste tilfeller å ha frikort.

Legemiddelverket mener at den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid er under bagatellgrensen, selv om det er knyttet usikkerhet til dette.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med Tobi Podhaler (tobramycin) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 24-02-2012

Kristin Svanqvist
Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Kirsti Hjelle
Kirsti Hjelle
Saksbehandler

7 REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok, *Cystisk fibrose*, 2010.
2. Skrede B., Norsk senter for cystisk fibrose, Oslo universitetssykehus, *Cystisk fibrose: Antibiotikabehandling. Anbefalinger om antibiotikabehandling ved infeksjoner i luftveiene hos pasienter med cystisk fibrose*. 2011. <http://www.oslo-universitetssykehus.no/fagfolk/temasider/Sider/antibiotikabehandling.aspx>
3. Midgaard C, Storrøsten O-T, Norsk senter for cystisk fibrose, Oslo universitetssykehus, *Cystisk fibrose: Diagnostikk og generell informasjon* 2011. <http://www.oslo-universitetssykehus.no/fagfolk/temasider/Sider/cystisk-fibrose-diagnostikk-og-generell-informasjon.aspx>
4. Statens legemiddelverk, *Preparatomtale Tobi Podhaler*.
5. Statens legemiddelverk, *Preparatomtale Tobi*.