

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Varenummer	MT-nummer	Handelsnavn	Antall beholdere	Mengde per beholder	Måle-enhet	Maks AIP Gyldig	Maks AUP
395923	EU/1/17/1208/005	Trimbow	3	120	doser	1 599,01	2 086,90
449455	EU/1/17/1208/002	Trimbow	1	120	doser	533,00	724,40

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrroniumbromid (Trimbow) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet (Inuxair + Seebri Breezhaler). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-11-2017. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Bakgrunn

Chiesi Pharma AB har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for beklometasondipropionat (BDP)/formoterolfumaratdihydrat (FF)/glykopyrroniumbromid (GB) (Trimbow) til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende beta-2-agonist. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet. KOLS-pasientene inkludert i de kliniske studiene hadde alvorlig til svært alvorlig luftveisbegrensning (post-bronkodilator FEV₁ under 50 % av forventet normalverdi).

Trimbow[®] inneholder en ny kombinasjon av virkestoffene BDP (et langtidsvirkende inhalasjonssteroid; ICS), FF (en langtidsvirkende beta-2-reseptoragonist; LABA) og GB (en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist; LAMA; antikolinergika). Trimbow inneholder BDP, FF og GB i en oppløsningsformulering som har resultert i en aerosol med ekstra fine partikler og en samavsetning av de tre komponentene.

Klinisk effekt

Effekten av Trimbow hos pasienter med KOLS er undersøkt i to pivotale fase III studier. Begge studiene inkluderte pasienter ≥ 40 år med en klinisk KOLS-diagnose med alvorlig til svært alvorlig luftveisbegrensning (post-bronkodilator FEV₁ under 50 % av forventet normalverdi), med symptomer vurdert som en CAT-verdi (COPD Assessment Test) på 10 eller over, og med minst én KOLS-eksaserbasjon i det forutgående året, hvor behandling med

systemiske kortikosteroider og/eller antibiotika eller sykehusinnleggelse var nødvendig. Resultater fra studiene er oppsummert under.

TRILOGY-studien (1)

Studien ble designet for å evaluere effekten av Trimbow (BDP/FF/GB) 100/6/12,5 mikrogram sammenlignet med en fast kombinasjon av BDP og FF 100/6 mikrogram (tilsvarende Inuxair), begge behandlingsarmer gitt som to inhalasjoner to ganger daglig (superiority-analyse). Studien var en dobbeltblindet, randomisert, parallellgruppe, aktiv-kontrollert studie med 1368 pasienter. Etter en 2-ukers åpen run-in periode med BDP (100 mikrogram) og FF (6 mikrogram) gitt som to inhalasjoner to ganger daglig ble pasientene randomisert (1:1) til å fortsette med den faste BDP/FF kombinasjonen eller til å bytte til Trimbow, begge gitt som to inhalasjoner to ganger daglig i 52 uker. Total daglig dose for Trimbow (BDP/FF/GB) var 400/24/50 mikrogram og tilsvarende for den faste BDP/FF kombinasjonen 400/24 mikrogram.

Det sammensatte primære endepunktet i studien var endring fra baseline til uke 26 i FEV₁ målt om morgenen før dosering, FEV₁ 2 timer etter dosering og forbedring av dyspné (målt som forbigående dyspnéindeks – TDI – fokalverdi). Sekundære endepunkt inkluderte raten av moderate/alvorlige KOLS-eksaserbasjoner over 52 uker.

Legemiddelverket mener at baseline-karakteristika mellom pasientpopulasjonen i de to behandlingsarmene var godt balansert (i.e. demografi, lungefunksjon, symptomer), og inkluderte pasienter i studien anses å være representative for den generelle KOLS-populasjonen i norsk klinisk praksis.

Resultater fra studien viser at Trimbow forbedret FEV₁ før dosering med 81 ml etter 26 ukers behandling og med 63 ml etter 52 ukers behandling, sammenliknet med den faste kombinasjonen BDP/FF. Forbedringen var statistisk signifikant ($p < 0,001$). Tilsvarende forbedret Trimbow FEV₁ 2 timer etter dosering med 117 ml etter 26 ukers behandling og med 103 ml etter 52 ukers behandling, sammenliknet med den faste kombinasjonen BDP/FF. Også denne forbedringen var statistisk signifikant ($p < 0,001$). Trimbow forbedret dyspné signifikant (målt som forbigående dyspnéindeks – TDI – fokalverdi) etter 26 ukers behandling sammenlignet med baseline (med 1,71 enheter; $p < 0,001$), men den justerte gjennomsnittlige forskjellen kontra den faste kombinasjonen av BDP/FF var ikke statistisk signifikant (0,21 enheter; $p = 0,160$). Sammenliknet med den faste kombinasjonen av BDP/FF, reduserte Trimbow raten av moderate/alvorlige KOLS-eksaserbasjoner over 52 uker med 23 % (rate: 0,41 kontra 0,53 hendelser per pasient/år; $p = 0,005$). I tillegg, sammenliknet med den faste kombinasjonen av BDP/FF, forlenget Trimbow tiden til første eksaserbasjon signifikant (relativ risiko 0,80; $p = 0,020$). Forekomsten av rapporterte uønskede medisinske hendelser (AE; adverse events) var relativt likt for begge behandlingsarmer (54 % i Trimbow-armen og 56 % i den faste kombinasjonsarmen BDP/FF), og de fleste var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

TRINITY-studien (2)

Studien ble designet for å evaluere effekten av Trimbow (BDP/FF/GB) 100/6/12,5 mikrogram, to inhalasjoner to ganger daglig, sammenliknet med tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel, én inhalasjon én gang om dagen (tilsvarende Spiriva) (superiority-analyse). I tillegg ble effektene sammenliknet med en ektemporal trippelkombinasjon laget av en fast kombinasjon av BDP og FF 100/6 mikrogram to inhalasjoner to ganger daglig (tilsvarende Inuxair) pluss tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel, én inhalasjon én gang daglig (tilsvarende Spiriva), gitt via to separate inhalatorer (non-inferiority-analyse). Studien var en dobbeltblindet, randomisert, parallellgruppe, aktiv-kontrollert studie med 2691 randomiserte



pasienter. Etter en 2-ukers åpen run-in periode med 18 mikrogram tiotropium inhalasjonspulver, hard kapsel, én inhalasjon én gang daglig, ble pasientene randomisert (2:2:1) til 52 ukers behandling med enten fortsatt behandling med tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver, én inhalasjon én gang om dagen, eller til behandling med Trimbow, to inhalasjoner to ganger daglig, eller til behandling med den ekstemporale trippelkombinasjonen (fast kombinasjon av BDP og FF 100/6 mikrogram, to inhalasjoner to ganger daglig pluss tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver, én inhalasjon én gang om dagen). Total daglig dose for Trimbow (BDP/FF/GB) var 400/24/50 mikrogram, for tiotropium 18 mikrogram, og for den ekstemporale trippelkombinasjonen (fast BDP/FF kombinasjon) 400/24 mikrogram pluss tiotropium 18 mikrogram.

Det primære endepunktet i studien var raten av moderate/alvorlige KOLS-eksaserbasjoner over 52 uker, mens et sentralt sekundært endepunkt var endring fra baseline til uke 52 i FEV₁ målt om morgenen før dosering.

Også for denne studien mener Legemiddelverket at baseline-karakteristika mellom pasientpopulasjonen i de tre behandlingsarmene var godt balansert (i.e. demografi, lungefunksjon, symptomer), og inkluderte pasienter i studien anses å være representative for den generelle KOLS-populasjonen i norsk klinisk praksis.

Resultater fra studien viser at Trimbow reduserte raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner over 52 uker med 20 % (rate: 0,46 kontra 0,57 hendelser per pasient/år; $p = 0,003$), sammenliknet med tiotropium. Tilsvarende reduserte Trimbow også raten for alvorlige eksaserbasjoner (dvs. utelukket moderate eksaserbasjoner) med 32 % (rate: 0,07 kontra 0,1 hendelser per pasient/år; $p = 0,017$), sammenliknet med tiotropium. Det ble ikke observert noen forskjeller når Trimbow ble sammenliknet med den ekstemporale trippelkombinasjonen (moderat/alvorlig eksaserbasjonsrate: 0,46 kontra 0,45 hendelser per pasient/år). I tillegg, sammenliknet med tiotropium, forlenget Trimbow tiden til første eksaserbasjon signifikant (relativ risiko 0,84; $p = 0,015$), uten forskjeller mellom Trimbow og den ekstemporale trippelkombinasjonen (relativ risiko 1,06). Trimbow forbedret FEV₁ målt om morgenen før dosering med 51 ml etter 26 ukers behandling og med 61 ml etter 52 ukers behandling, sammenliknet med tiotropium. Disse forbedringene var statistisk signifikante ($p < 0,001$). Det ble ikke observert noen forskjeller når Trimbow ble sammenliknet med den ekstemporale trippelkombinasjonen (forskjell på 3 ml i FEV₁ målt om morgenen før dosering etter 52 ukers behandling). Forekomsten av rapporterte uønskede medisinske hendelser (AE; adverse events) var relativt likt for de tre behandlingsarmene (55 % av pasientene i Trimbow-armen, 58 % av pasientene i tiotropium-armen og 58 % av pasientene i armen med den ekstemporale trippelkombinasjonen), og de fleste var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket anser at innsendt klinisk dokumentasjon er relevant og av god kvalitet. Det er samsvar mellom innsendt dokumentasjon for klinisk effekt og sikkerhet og ansøkt refusjon. Legemiddelverket mener den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig for metodevurderingen.

Helseøkonomisk analyse

Søker har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse med både den faste kombinasjonen av BDP/FF (tilsvarer Inuxair) + GB (tilsvarer Seebri Breezhaler) som komparator (gitt via to separate inhalatorer), og den faste kombinasjonen av BDP/FF (tilsvarer Inuxair) + tiotropium (tilsvarer Spiriva) som komparator (også gitt via to separate inhalatorer).

Begge disse er relevante komparatorer gitt den ansøkte pasientpopulasjonen, men Chiesi anser kombinasjonen Inuxair + Seebri Breezhaler som mest relevant ettersom den inneholder de samme virkestoffene som i Trimbow (BDP, FF og GB).

Kombinasjonen Inuxair + Spiriva er også tatt med ettersom Spiriva representerer én av de mest vanlige LAMA som benyttes i Norge, og som i tillegg har generisk konkurranse.

En forutsetning for valg av kostnadsminimeringsanalyse for å belyse kostnadseffektivitet er at effekt- og sikkerhetsprofil er omtrent likeverdig for behandlingene, slik at man kun sammenlikner de direkte kostnadene.

Legemiddelverket har vurdert at innsendt dokumentasjon for klinisk effekt er tilstrekkelig for å vise at Trimbow har omtrent likeverdig effekt- og bivirkningsprofil som sammenlikningsalternativene.

Det er bare legemiddelkostnader som inngår i kostnadsminimeringsanalysen. Priser som ligger til grunn for sammenlikningen er gitt i tabell 1 under. Trimbow ligger under dagens priser både for kombinasjonen Inuxair + Seebri Breezhaler og for kombinasjonen Inuxair + Spiriva, og gir dermed mulighet til å redusere kostnadene for behandling av KOLS-pasienter som er aktuelle for behandling med trippelkombinasjon.

Tabell 1: Prissammenligning av Trimbow og relevante sammenlikningsalternativ

Preparat	Styrke*	Enhet	Maks AIP	Refusjonspris	Antall doser	Dagspris (AUP)
Trimbow	100/6/12,5	120	533,00	724,40	120	24,15
Trimbow	100/6/12,5	3x120	1599,01	2086,90	360	23,19
Inuxair + Seebri Breezhaler	100/6+63	120+30	295,15+288,98 (=584,13)	420,40+412,50 (=832,90)	120+30	27,76
Inuxair + Spiriva	100/6+18	120+30	295,15+284,34 (=579,49)	420,40+406,50 (=826,90)	120+30	27,56

*Styrke oppgitt i tabellen er den oppmålte doseringen (dosen som forlater ventilen), til forskjell for styrke som angis i preparatomtale/SPC for de aktuelle preparatene, som er avgitt dose (dosen som forlater munnstykket på inhalatoren).

Med bakgrunn i den innsendte kliniske dokumentasjonen (sammenlikner trippelkombinasjonen BDP/FF/GB 100/6/12,5 mikrogram mot kombinasjonen BDP/FF 100/6 mikrogram, mot tiotropium 18 mikrogram, og mot kombinasjonen BDP/FF 100/6 mikrogram + tiotropium 18 mikrogram gitt via to separate inhalatorer), og pris for Trimbow, finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Trimbow er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Legemiddelverket mener derfor at det faglige kravet om at behandlingseffekten av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til kostnadene ved bruk av legemidlet, er oppfylt.

Det er en forutsetning for kostnadseffektivitet at kostanden til Trimbow ikke overstiger pris for enkeltbehandlingene (kombinasjonen BDP/FF, tilsvarende Inuxair; og GB, tilsvarende Seebri Breezhaler).

Budsjettkonsekvenser

Da Trimbow kan representere et kostnadsbesparende alternativ innen terapiområdet, vil folketrygdens utgifter kunne reduseres. Firmaet har gjort estimer som viser at dette totalt kan gi en innsparing på ca. 5,4 millioner NOK i 2022. Refusjonsberettiget bruk og vilkår er innskrenket til tilsvarende pasientpopulasjon som for referansealternativene. Dette er også i tråd med inklusjonskriteriene i studiene som ligger til grunn for effektdokumentasjonen.



Legemiddelverket mener firmaets estimater er plausible, og at budsjettkonsekvensene i alle tilfeller er under 25 millioner NOK, som er Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf. § 14-4 i legemiddelforskriften.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 10-08-2017. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 76 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

Vennlig hilsen

Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Kristin Svanqvist
Enhetsleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Kopi:

Helse- og omsorgsdepartementet
Hesledirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)
Helseklage

Referanser:

1. Singh D et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73.
2. Vestbo J et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Published Online April 3, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)