

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

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

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrtroniumbromid (Trimbow) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat (Inuxair) i kombinasjon med glykopyrtroniumbromid (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 kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15.07.2019. 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 premisset for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Chiesi Pharma AB har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for beklometasondipropionat (BDP)/formoterolfumaratdihydrat (FM)/glykopyrtroniumbromid (GB) (Trimbow) til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av en langtidsvirkende beta-2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet.

Trimbow er et inhalasjonspreparat som inneholder en kombinasjon av virkestoffene BDP (et inhalasjonssteroid; ICS), FM (en langtidsvirkende beta-2-agonist; LABA) og GB (en langtidsvirkende muskarinantagonist; LAMA). Trimbow inneholder BDP, FM og GB i en oppløsningsformulering som resulterer i en aerosol med ekstra fine partikler og en samavsetning av de tre komponentene.

Den gjeldende refusjonssøknaden omhandler en utvidelse av dagens refusjonsberettigede bruk, som omfatter vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig KOLS, som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et ICS og en LABA.

Klinisk effekt

Legemiddelverket har tidligere vurdert og godtatt innsendt dokumentasjon for klinisk effekt og sikkerhet av BDP/FM/GB i forbindelse med refusjonssøknad for Trimbow datert 19. mai 2017. Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget ble da utgjort av de to studiene TRINITY og TRILOGY¹. I den

¹ Statens legemiddelverk, Refusjonsvedtak av 13.10.2017 - forhåndsgodkjent refusjon av beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrtroniumbromid (Trimbow)

foreliggende refusjonssøknaden er begge de ovennevnte studiene benyttet som dokumentasjonsgrunnlag, samt studien TRIBUTE. Sistnevnte studie var også det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for godkjenning av den aktuelle indikasjonsutvidelsen av det europeiske legemiddelbyrået (EMA)². Ettersom studiene TRINITY og TRILOGY er beskrevet og vurdert i forbindelse med tidligere refusjonssøknad for Trimbrow, vil Legemiddelverket kun oppsummere TRIBUTE-studien i avsnittene under.

*TRIBUTE-studien*³

TRIBUTE var en dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase 3b-studie, hvor effekt og sikkerhet av trippelkombinasjonen BDP/FM/GB ble sammenlignet med kombinasjonsbehandling med den langtidsvirkende beta-2-agonisten indakaterol (IND) og den langtidsvirkende muskarinantagonisten glykopyrroniumbromid (GB). Studien inkluderte pasienter med symptomatisk KOLS som var 40 år eller eldre; var nåværende eller tidligere røykere; hadde FEV₁⁴/FVC⁵ under 0,7 og FEV₁ under 50 % av forventet verdi; minst én dokumentert forverrelse/eksaserbasjon siste 12 måneder; CAT⁶-skår på ≥10; og som de siste to månedene før screening var behandlet sammenhengende med en kombinasjon av ICS og LABA, ICS og LAMA, LABA og LAMA, eller LAMA som monoterapi. I alt 1532 pasienter ble inkludert i studien.

Studien ble innledet av en åpen, to ukers «run in»-periode hvor alle inkluderte pasienter endret fra sin pågående behandling til én inhalasjon med IND/GB én gang daglig. Ved slutten av «run in»-perioden ble pasientene randomisert 1:1 til å enten fortsette behandlingen med IND/GB eller endre til behandling med BDP/FM/GB.

Det primære endepunktet i studien var raten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner gjennom 52 uker med behandling. Ved studiens slutt var den justerte eksaserbasjonsraten per pasient per år lavere blant pasientene som fikk BDP/FM/GB (0,50, 95 % KI 0,45, 0,57) sammenlignet med pasientene som fikk IND/GB (0,59, 95 % KI 0,53, 0,67). Dette resulterte i en justert rate ratio mellom studiearmene på 0,848 (95 % KI 0,723, 0,995) som bekreftet en statistisk signifikant reduksjon på 15,2 % i raten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner ved behandling med BDP/FM/GB sammenlignet med IND/GB (p=0,043). Bivirkningene som ble observert i studien var generelt like mellom studiearmene, og samsvarte med de kjente sikkerhetsprofilene til legemidlene som ble benyttet i studien.

Helseøkonomisk analyse

Chiesi Pharma AB har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor legemiddelkostnadene ved BDP/FM/GB er sammenlignet med de fleste andre aktuelle trippelkombinasjoner av ICS, LAMA og LABA. Denne analysen viser at prisnivået er generelt likt mellom de ulike behandlingsalternativene. I forbindelse med Legemiddelverkets refusjonsvedtak for Trimbrow av 13. oktober 2017 ble det besluttet at døgnkostnaden til Trimbrow ikke kunne overstige døgnkostnaden for referansealternativene med den løse kombinasjonen av de samme virkestoffene, dvs. Inuxair (BDP/FM) i kombinasjon med Seebri Breezhaler (GB). Legemiddelverket vurderer at denne

² European Medicines Agency, 13.12.2018 – European Public Assessment Report; Trimbrow

³ Papi, A. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084.

⁴ FEV₁: Forsert ekspirasjonsvolum i løpet av første sekund ved spirometri.

⁵ FVC: Forsert vitalkapasitet. Mål på hvor mye luft en person klarer å puste ut ved spirometri.

⁶ CAT: COPD (KOLS) Assessment Test. Spørreskjema om i hvilken grad KOLS påvirker pasientens velvære og daglige liv. Resultater i en skår fra 0 (liten/ingen påvirkning) til 40 (svært stor påvirkning).

kombinasjonen fortsatt er å anse som aktuell komparator for Trimbow, og vil derfor belyse kostnadsnivået til Trimbow og kombinasjonen Inuxair + Seebri Breezhaler med dagens legemiddelpriser i tabellen under.

Tabell 1: Kostnad per dag (AUP eks. mva) for Trimbow sammenlignet med Inuxair i kombinasjon med Seebri Breezhaler.

Preparat	Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Refusjonspris	Kostnad per dag (AUP eks. mva)
Trimbow	87µg/5µg/9µg	120	533,00	719,20	19,18
Trimbow	87µg/5µg/9µg	3x120	1599,01	2085,00	18,53
Inuxair inhalasjonsaerosol + Seebri Breezhaler	100µg/6µg + 44µg	120 + 90	1151,19 (295,15+856,04)	1542,10 (414,40+1127,70)	21,07
Inuxair inhalasjonspulver + Seebri Breezhaler	100µg/6µg + 44µg	120 + 90	1151,19 (295,15+856,04)	1540,30 (412,60+1127,70)	21,03

Budsjettkonsekvenser

Det forventes at en utvidelse av refusjonsberettiget bruk for Trimbow vil erstatte bruk av allerede eksisterende løse og/eller fikserte trippelkombinasjoner av legemidler til behandling av KOLS, og at det ikke vil føre til noen økning i pasientgrunnet. Døgnkostnaden for de ulike kombinasjonene av ICS/LABA/LAMA som foreligger på det norske markedet er i hovedsak på samme nivå som Trimbow, og det forventes at en utvidelse av refusjonsberettiget bruk kun vil føre til en mindre økning eller eventuelt besparelse i folketrygdens budsjett.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

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

Saksbehandlingstid

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

Dokumentasjon innsendt: 31-05-2019

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 07-06-2019

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 24-06-2019

Total saksbehandlingstid: 17 dager

Publisering

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

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

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

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn
Enhetsleder

Christina Sivertsen
Lagleder

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