

Chiesi Pharma AB,
Klara Norra kyrkogata 34,
111 22 Stockholm,
Sweden

Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
04.10.2021	21/08201-3	Victoria Fife

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 26-03-2021 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for beklometasondipropionat/formoterolfumarat-dihydrat/glykopyrroniumbromid (Trimbow) etter folketrykkeloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er beklometasondipropionat/formoterolfumarat-dihydrat/glykopyrroniumbromid (Trimbow) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Vedlikeholdsbehandling ved bronkialobstruksjon, i henhold til preparatomtale.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom		-	J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	-
R96	Astma		-	J45	Astma	-
<u>Vilkår:</u> -						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 449455, 395923

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

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 følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

Varenummer	Handelsnavn	Styrke (µg)	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Maks AUP
449455	Trimbow	100/6/12,5	120	533,00	719,20
395923	Trimbow	100/6/12,5	3x120	1599,01	2085,00

Refusjonspris gjeldersålengere preparatet harrefusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnekostnaden for beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrroniumbromid (Trimbow) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet budesonid/formoterol(Symbicort) ikombinasjon med tiotropiumbromid (Spiriva Respimat). Ved en eventuellrevurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vildentil enhvertid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etterhovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-10-2021. Forhåndsgodkjent refusjon gjeldertidligst fra denne dato. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommernye forhold som endrergrunlaget ellerpremissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk hargjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Chiesi Pharma AB har søkt om forhåndsgodkjent refusjon forbeklometasondipropionat (BDP)/formoterolfumaratdihydrat (FF)/glykopyrroniumbromid (GB) (Trimbow) til vedlikeholdsbehandling av astmahos voksne pasientersom ikke er adekvat kontrollert med en langtidsvirkende β2-agonist og middels dose inhalert kortikosteroid, og som opplevde 1 eller flere astmaeksaserbasjoneriforegående år. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet¹. Trimbow er fra tidligere innvilget forhåndsgodkjent refusjon til vedlikeholdsbehandling av kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) hos voksne med moderat til alvorlig kols, som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende β2-agonist elleren kombinasjon av en langtidsvirkende β2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist.

Trimbow eret inhalasjonspreparat som inneholderen kombinasjon av virkestoffene BDP (et inhalasjonssteroid; ICS), FF (en langtidsvirkende beta-2-agonist; LABA) og GB(en langtidsvirkende muskarinantagonist; LAMA). Trimbow inneholder BDP, FM og GBi en oppløsningsformulering som resulterer i en aerosol med ekstrafine partikler og en samavsetting av de tre komponentene.

Det forventes at Trimbow hovedsakelig vilerstatte bruk av eksisterende løse kombinasjonerav ICS/LABA + LAMA. Legemiddelverket vurdererat Symbicort/Seretideikombinasjon med Spirivaer å anse som den mest relevante komparatoren for Trimbow dadet er disse som er mest brukt av hhv. ICS/LABA og LAMA ved behandling av astma, uavhengig av GINA trinn².

Effektdokumentasjon

Effekten av Trimbow hos pasientermed astma erundersøkt i to pivotale fase-III studier. Studiene inkluderte voksne pasientermed astma som var ukontrollert på vedlikeholdsbehandling med en LABA og mediumdose ICS (TRIMARAN) eller en LABA og høydose ICS (TRIGGER). Foråbli inkludert

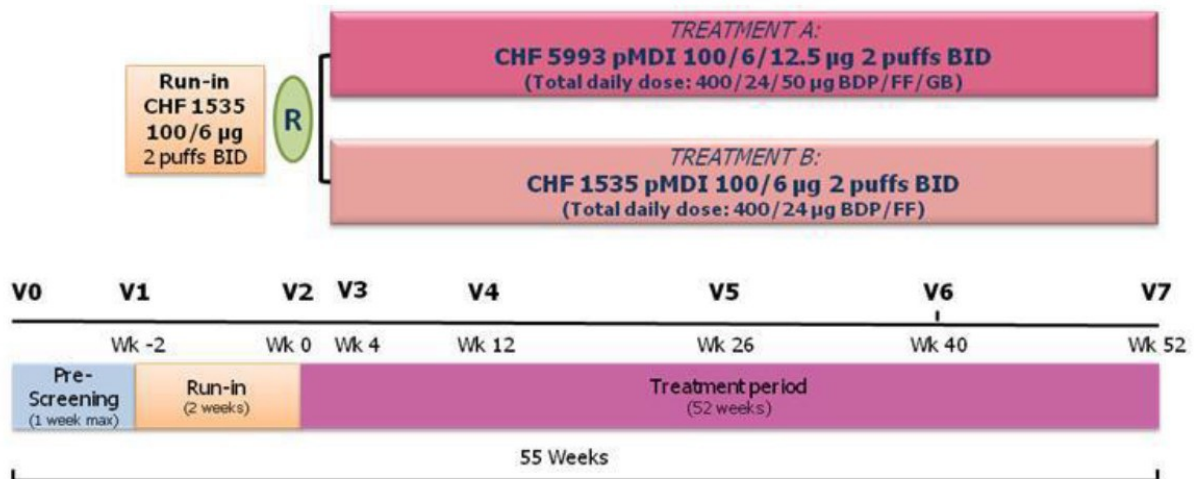
¹ [Trimbow preparatomtale](#)

² <https://ginasthma.org/>

måtte pasientene blant annet ha opplevd minst én astmaeksaserbasjon som krevde behandling med systemiske kortikosteroider, kontakt med legevakt eller sykehusinnleggelse i løpet av foregående år. Inkluderte pasienter hadde en median alder på 54 år. Færre enn 20 % av pasientene var 65 år eller eldre, og ca. 60 % av pasientene var kvinner. Resultatene fra begge studiene er oppsummert under.

TRIMARAN-studien³

TRIMARAN var et dobbeltblindet, randomisert, kontrollert fase III studie med en varighet på 52 uker. Studien ble designet for å vise at effekten av Trimbrow 100/6/12,5 µg (mediumdose ICS) er bedre enn en fast kombinasjon av BDP/FF 100/6 µg (Inuxair). Etter en 2-ukers åpen run-in periode med Inuxair, ble 1 153 pasienter randomisert (1:1) til behandling med Inuxair 100/6 µg 2 inhalasjoner 2 ganger daglig eller Trimbrow 100/6/12,5 µg 2 inhalasjoner 2 ganger daglig. Om lag 16 % av pasientene administrerte inhalasjonspreparatene via inhalasjonskammer (AeroChamber Plus).



Figur 1: Studiedesign for TRIMARAN og protokoll for oppfølgingstider (Kilde: Chiesi Farmaceutici S.p.A, 2019c). BDP: beklometasondipropionat. FF: formoterolfumaratdihydrat. GB: glykopyrroniumbromid. BID: to ganger daglig. R: Randomisering. V: besøk. Wk: uke.

De primære endepunktene i studien var endring fra baseline til uke 26 i FEV₁⁴ målt om morgenen før dosering og reduksjon i insidens av moderate og alvorlige eksaserbasjoner over 52 uker.

Resultater fra studien viser at Trimbrow forbedret FEV₁ med 185 ml fra baseline til uke 26. Til sammenligning viste Inuxair en forbedring i FEV₁ på 127 ml for samme periode. Begge forbedringene var statistisk signifikante ($p < 0,001$), og resulterte i en gjennomsnittsforskjell på 57 ml (95% KI: [15, 99]; $p = 0,008$). Ved uke 52 ble det observert en statistisk signifikant reduksjon på 15,4 % ($p = 0,033$) i rate av moderate og alvorlige eksaserbasjoner samlet i favør av Trimbrow. Både andelen pasienter som opplevde moderate og alvorlige eksaserbasjoner og antallet moderate og alvorlige eksaserbasjoner var lavere hos pasienter som mottok Trimbrow (henholdsvis 58,6 % og 1 044 eksaserbasjoner) enn hos pasienter som mottok Inuxair (henholdsvis 66,0 % og 1 215 eksaserbasjoner). Forskjellen i rate av moderate og alvorlige eksaserbasjoner per pasient i favør av Trimbrow sammenlignet med Inuxair (1,83 vs. 2,16).

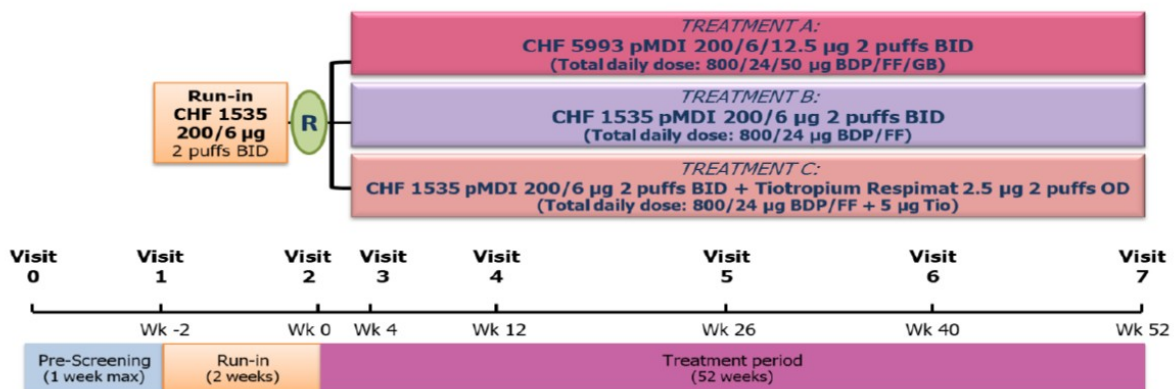
³ Virchow, Johann & Kuna, Piotr & Paggiaro, Pierluigi & Papi, Alberto & Singh, Dave & Corre, Sandrine & Zuccaro, Florence & Vele, Andrea & Kots, Maxim & Georges, George & Petruzzelli, Stefano & Canonica, Giorgio. (2019). Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. The Lancet. 394. 10.1016/S0140-6736(19)32215-9.

⁴ forsert ekspiratorisk volum i løpet av første sekund

Insidens av bivirkninger var relativt likt for begge behandlingsarmene (75 % i Trimbow-armen og 79 % i Inuxair-armen), og de fleste varav mild eller moderat alvorlighetsgrad.

TRIGGER-studien⁵

TRIGGER var en dobbeltblindet, randomisert, kontrollert fase III studie med en varighet på 52 uker. Studien ble designet for å sammenligne effekt og sikkerhet av Trimbow 200/6/12,5 µg (høydose ICS) versus Inuxair 200/6 µg alene og Inuxair 200/6 µg i kombinasjon med tiotropium 2,5 µg (Spiriva Respimat). Etter en 2-ukers åpen run-in periode med Inuxair 200/6 µg 2 inhalasjoner 2 ganger daglig, ble 1 433 pasienter randomisert (2:2:1) til behandling med Trimbow 200/6/12,5 µg 2 inhalasjoner 2 ganger daglig, Inuxair 200/6 µg 2 inhalasjoner 2 ganger daglig eller Inuxair 200/6 µg 2 inhalasjoner 2 ganger daglig i kombinasjon med Spiriva 2,5 µg 2 inhalasjoner 1 gang daglig.



Figur 2: Studiedesign for TRIGGER og protokoll for oppfølgningstider (Kilde: Chiesi Farmaceutici S.p.A, 2019b). BDP: beklometasondipropionat. FF: formoterolfumaratdihydrat. GB: glykopyrionumbromid. TIO: tiotropiumbromid. BID: to ganger daglig. R: Randomisering. V: besøk. Wk: uke.

De primære endepunktene i studien var endring fra baseline til uke 26 i FEV₁ målt om morgenen før dosering og reduksjon i insidens av moderate og alvorlige eksaserbasjoner over 52 uker.

Resultatene fra studien viser gjennomsnittlige endringer fra baseline til uke 26 på 229 ml (95 % KI: [196, 263]; p < 0,001) for Trimbow, 157 ml (95 % KI: [123, 190]; p < 0,001) for Inuxair alene og 274 ml (95 % KI: [227, 321]; p < 0,001) for Inuxair i kombinasjon med Spiriva.

Studien viste at Trimbow reduserte rate av moderate og alvorlige eksaserbasjoner sammenlignet med Inuxair, men resultatet var ikke statistisk signifikant (justert rate ratio 0,880; 95 % KI: [0,751, 1,030]; p = 0,11).

Insidens av bivirkninger var relativt likt for alle behandlingsarmene (72 % i Trimbow-armen, 77 % i Inuxair-armen og 73 % i Inuxair + Spiriva-armen), og de fleste var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

⁵ Virchow, Johann & Kuna, Piotr & Paggiaro, Pierluigi & Papi, Alberto & Singh, Dave & Corre, Sandrine & Zuccaro, Florence & Vele, Andrea & Kots, Maxim & Georges, George & Petruzzelli, Stefano & Canonica, Giorgio. (2019). Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. The Lancet. 394. 10.1016/S0140-6736(19)32215-9.

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

Chiesi har levert en kostnadsminimeringsanalyse (CMA) hvor legemiddelkostnadene ved Trimbow er sammenlignet med Inuxair i kombinasjon med Spiriva. En CMA er en analyse som kan brukes i tilfeller hvor det er sannsynliggjort at effekt- og bivirkningsprofilen tilnærmet lik for intervensjon og komparator. Hvis dette kravet er oppfylt, er det tilstrekkelig å sammenligne kostnadene forbundet med de ulike behandlingene. Legemiddelverket har vurdert at innsendt dokumentasjon for klinisk effekt er tilstrekkelig for å vise at Trimbow ikke er dårligere enn løs kombinasjon av Inuxair og Spiriva.

Legemiddelverket har imidlertid i forhåndsvarsel av 16-11-2020 varslet fjerning av forhåndsgodkjent refusjon for Inuxair da firma ikke har vist at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet, jf. legemiddelforskriften § 14-4 annet ledd.⁶ Legemiddelverket mener at vilkårene i legemiddelforskriften § 14-5 for Inuxair kan oppfylles ved at prisen senkes til samme nivå som for sammenligningsalternativene budesonid/formoterol (Symbicort) og salmeterol/flutikason (Seretide). På bakgrunn av dette, mener Legemiddelverket at de mest aktuelle komparatorer for sammenligning av pris for Trimbow vil være Symbicort/Seretide + Spiriva med et skjønnsmessig påslag for enklere administrering (1 inhalator vs. 2 inhalatorer). Døgnkostnader for Trimbow og Symbicort/Seretide + Spiriva er vist i tabellen under.

Tabell 1: Kostnad per dag (maks AUP inkl. mva.) for Trimbow sammenlignet med Symbicort Tubuhaler/Seretide Diskus i kombinasjon med Spiriva Respimat

Preparat	Styrke	Enhet	Refusjonspris	Antall daglige doser	Kostnader per dag (maks AUP)
Trimbow	100/6/12,5*	3x120	2 085	4	23,17
Symbicort Turbuhaler + Spiriva Respimat	160/4,5 + 2,5	3x120 + 3x60	784,30 + 1 080,8	4 + 2	(8,71 + 12,01) 20,72
Seretide Diskus + Spiriva Respimat	50/500 + 2,5	180 + 180	809,7 + 1 080,8	2 + 2	(9,00 + 12,01) 21,01

*Styrke oppgitt for Trimbow er den oppmålte doseringen (dosen som forlater ventilen), til forskjell for styrke som angis i preparatomtale/SPC, altså 87/5/9 mikrogram, som er avgitt dose (dosen som forlater munnstykket på inhalatoren).

Budsjettkonsekvenser

Det forventes at utvidelse av refusjonsberettiget bruk for Trimbow vil erstatte bruk av allerede eksisterende og/eller fikserte trippelkombinasjoner av legemidler til behandling av astma, og at det ikke vil føre til noen økning i pasientgrunnlaget. Kostnad per dag for Trimbow er omtrent på samme nivå som for de mest relevante kombinasjonene av ICS, LABA og LAMA på det norske markedet, og det forventes at utvidelse av refusjonsberettiget bruk ikke vil føre til noen vesentlig økning i folketrygdens utgifter.

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](#) overforvaltningsvedtak.

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:

Innsendt dokumentasjon: 26-03-2021
Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 02-04-2021
Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager
Ferdig behandlet: 04-10-2021
Total saksbehandlingstid: 192 dager

Publisering

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

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

"Enhversomi medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighetskalmed debegrensningersomfølgerav hansgjøremåletter 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 rapporten må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I såfall 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

Carlos Vidal
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)
Helseklage