

Chiesi Pharma AB  
Klara Norra kyrkogata 34  
111 22 STOCKHOLM

<b>Deres ref.</b>	<b>Dato</b>	<b>Vår ref.</b>	<b>Saksbehandler</b>
	27.01.2022	21/07933-4	Oda Melina Sæthren Joramo

## REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 01-04-2021 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for beklometasondipropionat/formoterolfumarat-dihydrat/glykopyrroniumbromid (Trimbow NEXThaler) etter folketrykdløven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

### Vedtak

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

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

Vedtaket gjelder følgende varenumre: 406045 og 115218

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 følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

### Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo  
Besøksadresse: Grensesvingen 26, 0663 Oslo  
post@legemiddelverket.no  
legemiddelverket.no

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Tlf.: 22 89 77 00  
Kto.: 7694 05 00903  
Org.nr. 974 761 122

Varenummer	Handelsnavn	Styrke (µg)	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Maks AUP
406045	Trimbow	88/5/9	360	1 584,72	2 056,80
115218	Trimbow	88/5/9	120	531,90	714,40

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for beklometason/formoterol/glykopyrronium (Trimbow) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet budesonid/formoterol (Symbicort) i kombinasjon med tiotropiumbromid (Spiriva) med et skjønnsmessig påslag for enklere administrering (1 inhalator vs. 2 inhalatorer). 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 15-02-2022. 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 premisene 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 (FF)/glykopyrroniumbromid (GB) (Trimbow NEXThaler) 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 eller en kombinasjon av en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet.

Trimbow NEXThaler er et inhalasjonspreparat som inneholder en kombinasjon av virkestoffene BDP (et inhalert kortikosteroid; ICS), FF (en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist; LABA) og GB (en langtidsvirkende muskarinantagonist; LAMA). Trimbow NEXThaler inneholder BDP, FF og GB i en pulverinhalator med ekstra fine partikler. Trimbow inhalasjonsaerosol er fra tidligere innvilget forhåndsgodkjent refusjon til vedlikeholdsbehandling av voksne med moderat til alvorlig kols, som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist eller en kombinasjon av en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist. Samt til vedlikeholdsbehandling av astma hos voksne pasienter som ikke er adekvat kontrollert med en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist og middels dose inhalert kortikosteroid, og som opplevde 1 eller flere astmaeksaserbasjoner i foregående år.

Den gjeldende refusjonssøknaden omhandler utvidelse av dagens refusjonsberettigede bruk til pulverinhalator, som er indisert til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kols. Fordelen med ny formulering er at pasienter får et nytt administrasjonsalternativ. Det forventes at Trimbow inhalasjonspulver hovedsakelig vil erstatte bruk av eksisterende løse kombinasjoner av ICS/LABA + LAMA og faste trippelkombinasjoner av ICS/LABA/LAMA.

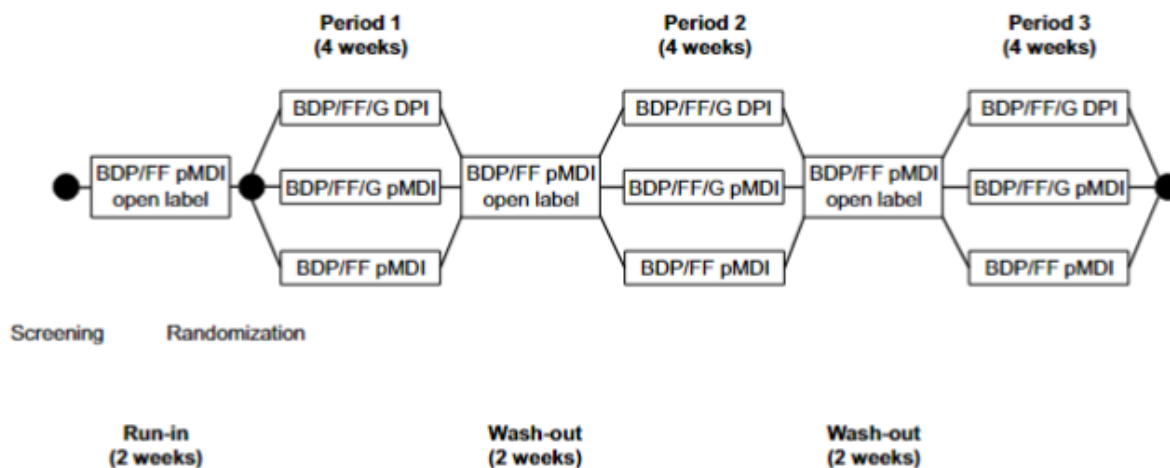
### Effektdokumentasjon

Legemiddelverket har tidligere vurdert og godtatt innsendt dokumentasjon for klinisk effekt og sikkerhet av BDP/FF/GB i forbindelse med refusjonssøknad av 13-10-2017 (1) og av 24-06-2019 (2). Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget bestod av studiene TRINITY (3), TRILOGY (4) og TRIBUTE (5). I denne søknaden er non-inferiority studien TRI-D benyttet som dokumentasjonsgrunnlag, men ovennevnte studier er også beskrevet i innsendt dokumentasjon. Ettersom disse er beskrevet og vurdert tidligere, vil Legemiddelverket kun oppsummere TRI-D-studien i avsnittene under.

#### TRI-D studien (6)

TRI-D var en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, kontrollert fase II studie hvor effekt og sikkerhet av trippelkombinasjonen BDP/FF/GB inhalasjonspulver (Trimbow NEXThaler) ble sammenlignet med BDP/FF/GB inhalasjonsaerosol (Trimbow) og BDP/FF inhalasjonsaerosol (Inuxair). Studien inkluderte pasienter med symptomatisk kols som var 40 år eller eldre; nåværende eller tidligere røykere; hadde FEV<sub>1</sub><sup>1</sup>/FVC<sup>2</sup> under 0,7 og FEV<sub>1</sub> under 80 % av forventet verdi. I alt 366 pasienter ble inkludert i studien.

Studien ble innledet av en åpen to ukers «run in»-periode hvor alle inkluderte pasienter ble behandlet med BDP/FF. Ved slutten av run in-perioden ble pasientene randomisert til behandling med BDP/FF/GB inhalasjonsaerosol, BDP/FF/GB inhalasjonspulver eller BDP/FF inhalasjonsaerosol. Samtlige inhalatorer ble gitt som to inhalasjoner to ganger daglig i perioder på fire uker, adskilt ved utvaskingsperioder på to uker (se Figur 1).



**Abbreviations:** BDP, beclometasone dipropionate; FF, formoterol fumarate; pMDI, pressurized metered-dose inhaler; G, glycopyrronium; DPI, dry-powder inhaler.

Figur 1: Studiedesign.

Det primære endepunktet for studien var å demonstrere non-inferiority av Trimbow inhalasjonspulver sammenlignet med Trimbow inhalasjonsaerosol gjennom endring fra baseline i FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12t</sub>.

<sup>1</sup> FEV<sub>1</sub>: Forsert ekspirasjonsvolum i løpet av første sekund ved spirometri.

<sup>2</sup> FVC: Forsert vitalkapasitet. Mål på hvor mye luft en person klarer å puste ut ved spirometri.

Resultater fra studien viser at gjennomsnittlige endringer fra baseline i både FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> og FEV<sub>1</sub> på dag 28 var lik på tvers av Trimbow-formuleringene, og dermed innenfor non-inferiority-marginen på -50 mL. Resultatene var konsistente mellom ITT<sup>3</sup>- og PP<sup>4</sup>-populasjonene. Videre viste både Trimbow-pulver og inhalasjonsaerosol statistisk signifikant forbedring i begge utfallsmålene sammenlignet med BDP/FF.

Bivirkningene som ble observert i studien var generelt like mellom studiearmene, og samsvarte med de kjente sikkerhetsprofilene til legemidlene i studien. Sikkerhetsprofilen til Trimbow er omtalt i preparatomtalen. Bivirkningene som er rapportert hyppigst hos pasienter med kols eller astma er henholdsvis dysfoni (0,3 % og 1,5 %) og soppinfeksjon i munnen (0,8 % og 0,3 %) som vanligvis er assosiert med inhalerte kortikosteroider; muskelpasmer (0,4 % og 0,2 %) som kan tilskrives den langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonistkomponenten; og tørr munn (0,4 % og 0,5 %) som er en typisk antikolinerg effekt.(7)

*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

Legemiddelverket vurderer at Symbicort + Spiriva, Trimbow inhalasjonsaerosol, Trelegy og Triexo er å anse som de mest relevante komparatorene for Trimbow inhalasjonspulver. Kostnadsnivået til disse med dagens legemiddelpriser er presentert i Tabell 1.

Tabell 1: Kostnad per dag for Trimbow inhalasjonspulver, Symbicort + Spiriva, Trimbow inhalasjonsaerosol, Trelegy og Triexo.

Preparat	Styrke ( $\mu$ g)	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Refusjonspris	Kostnad per dag (maks AUP/trinnpris)
Trimbow NEXThaler	88/5/9	120	531,90	714,40	23,8
		360	1 584,72	2 056,80	22,9
Symbicort Turbuhaler + Spiriva Respimat	160/4,5 + 2,5	120 + 60	292,22 + 273,08	285,60 + 384,40	22,3
		360 + 180	849,28 + 819,23	784,30 + 1 080,80	20,7
Trimbow	87/5/9	120	533,90	719,20	24,0
		360	1 599,01	2 085,00	23,2
Trelegy Ellipta	92/55/22	30	524,43	704,90	23,5
		90	1 573,29	2 042,20	22,7
Triexo Aerosphere	5/7,2/160	120	548,75	735,90	24,5
		360	1 580,69	2 051,60	22,8

#### Budsjettkonsekvenser

<sup>3</sup> ITT (intention to treat) populasjon: Inkluderer hele studiepopulasjonen som ble randomisert ved studiestart.

<sup>4</sup> PP (per protocol) populasjon: Inkluderer kun pasienter som fullførte behandling.

Det forventes at innvilgelse av refusjonsberettiget bruk for Trimbrow inhalasjonspulver 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 vesentlig økning i pasientgrunnlaget. Døgncostnaden for de ulike løse og faste kombinasjonene av ICS/LABA/LAMA som foreligger på det norske markedet er i hovedsak på samme nivå som Trimbrow inhalasjonspulver, og det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon ikke vil føre til en 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](#) 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:

Innsendt dokumentasjon: 01-04-2021

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 12-04-2021

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 27-01-2022

Total saksbehandlingstid: 294 dager (hvorav 75 dager var i påvente av fastsettelse av maksimalpris)

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://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.

Vennlig hilsen

Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn  
Enhetsleder

Carlos Vidal  
Lagleder

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.*

Mottakere:  
Chiesi pharma AB

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

#### Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Refusjonsvedtak Trimbow. 2017.
2. Statens Legemiddelverk. Refusjonsvedtak Trimbow. 2019.
3. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, 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. *Lancet*. 2017;389(10082):1919-29.
4. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963-73.
5. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, 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;391(10125):1076-84.
6. Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of Dry-Powder Inhaler and Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations of Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium in Patients with COPD: The TRI-D Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:79-89.
7. Europea Medicines Agency (EMA). Trimbow - Preparatomtale.