



Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Refusjonspris
401446	5/7,2/160 µg	120	548,75	735,90	735,90
047454	5/7,2/160 µg	360	1 580,70	2 051,60	2 051,60

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for formoterol/glykopyrronium/budesonid (Trixeo) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativene budesonid/formoterol (Symbicort) i kombinasjon med tiotropium (Spiriva) med et skjønnsmessig påslag for enklere administrering (1 inhalator vs. 2 inhalatorer). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativene, 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 15-06-2021. 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 § 14-11.

### Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

### Bakgrunn

AstraZeneca har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for formoterolfumaratdihydrat (FOR)/glykopyrroniumbromid (GLY)/ budesonid (BUD) (Trixeo Aerosphere) 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 med en kombinasjon av en langtidsvirkende beta-2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet (1).

Trixeo er et inhalasjonspreparat som inneholder en kombinasjon av virkestoffene FOR (en langtidsvirkende beta2-agonist; LABA), GLY (en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist; LAMA) og BUD (et inhalert kortikosteroid; ICS). Trixeo inneholder FOR 5 µg, GLY 7,2 µg og BUD 160 µg i form av inhalasjonsaerosol. Anbefalt dosering er 2 doser 2 ganger daglig.

Trixeo er en fast trippelkombinasjon til behandling av moderat til alvorlig kols. Det forventes at Trixeo vil erstatte bruk av eksisterende løse kombinasjoner av ICS/LABA + LAMA og andre faste trippelkombinasjoner av LABA/LAMA/ICS. Legemiddelverket vurderer at Symbicort + Spiriva, Trimbrow og Trelegy er å anse som de mest relevante komparatorene for Trixeo da disse utgjør de mest brukte løse og faste kombinasjonene av LABA, LAMA og ICS tilgjengelige på det norske markedet til behandling av moderat til alvorlig kols (2, 3).

### Effektdokumentasjon

Effekten av Trixeo ble vurdert hos pasienter med moderat til svært alvorlig kols i to pivotale fase III studier: ETHOS og KRONOS. Begge studiene inkluderte pasienter i alderen 40-80 år som var symptomatiske med en CAT<sup>1</sup>-skår  $\geq 10$  mens de fikk  $\geq 2$  daglige vedlikeholdsbehandlinger i minst 6 uker før screening. Resultatene fra studiene er oppsummert under.

<sup>1</sup> CAT = COPD Assessment Test (kols-test)

*ETHOS-studien (4)*

ETHOS var en multisenter, dobbelblindet, randomisert, kontrollert fase III studie med en varighet på 52 uker. Studien ble designet for å sammenligne effekt og sikkerhet av trippelkombinasjonen Trixeo med kombinasjonsbehandlingene GLY/FOR (Bevespi) og BUD/FOR (Symbicort). Studien inkluderte 8 588 pasienter (60 % menn, gjennomsnittsalder 65 år) randomisert (1:1:1:1) til behandling med Trixeo 10/14,4/320 µg 2 ganger daglig, Trixeo 10/14,4/160 µg 2 ganger daglig, GLY/FOR 14,4/10 µg 2 ganger daglig eller BUD/FOR 320/10 µg 2 ganger daglig. Pasientene hadde moderat til svært alvorlig kols (post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> ≥ 25 % til < 65 % av forventet FEV<sub>1</sub>) og var påkrevd å ha opplevd én eller flere moderate eller alvorlige eksaserbasjoner i året før screening. Andelen pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols var henholdsvis 29 %, 61 % og 11 %. Pasienter ble stratifisert basert på eksaserbasjonshistorikk (1 eller ≥ 2 moderate eller alvorlige eksaserbasjoner), post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> (25 % til < 50 % eller 50 % til < 65 % av forventet FEV<sub>1</sub>), antall eosinofile granulocytter i blodet (< 150 eller ≥ 150 celler/mm<sup>3</sup>) og region.

Primært endepunkt i studien var årlig rate av moderate og alvorlige eksaserbasjoner under behandling med Trixeo sammenlignet med GLY/FOR og BUD/FOR. Sekundære endepunkter inkluderte endring fra baseline i symptomer, total SGRQ<sup>2</sup>-skår og dødelighet.

Pasientkarakteristika ved baseline var sammenlignbare og godt balanserte (i.e. demografi, lungefunksjon, symptomer, livskvalitet) mellom pasientpopulasjonene i behandlingsarmene (Trixeo 10/14,4/320 µg, Trixeo 10/14,4/160 µg, GLY/FOR 14,4/10 µg og BUD/FOR 320/10 µg). Legemiddelverket mener at inkluderte pasienter anses å være representative for den generelle kolspopulasjonen som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende beta-2-agonist, eller med en kombinasjon av en langtidsvirkende beta-2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist i norsk klinisk praksis.

Resultater fra studien viser at Trixeo 10/14,4/320 µg gir en relativ risikoreduksjon i moderate og alvorlige eksaserbasjoner på 24 % og 13 % sammenlignet med henholdsvis GLY/FOR (rate ratio: 0,76; p < 0,0001) og BUD/FOR (rate ratio: 0,87; p = 0,0027). Gjennomsnittlig årlig rate av alvorlige eksaserbasjoner var signifikant lavere hos pasienter behandlet med Trixeo sammenlignet med BUD/FOR (rate ratio: 0,80; p = 0,0221). Det ble ikke observert en signifikant forskjell i gjennomsnittlig årlig rate av alvorlige eksaserbasjoner mellom Trixeo og GLY/FOR (rate ratio: 0,84; p = 0,0944).

Trixeo viser en forbedring i symptomer ved uke 24 med hensyn til TDI<sup>3</sup>-skår sammenlignet med henholdsvis GLY/FOR (0,40; p < 0,0001) og BUD/FOR (0,31; p < 0,0001). Det ble også estimert en gjennomsnittlig behandlingsforskjell med hensyn til endring fra baseline i SGRQ-skår i favør Trixeo sammenlignet med henholdsvis GLY/FOR (- 1,62; p < 0,0001) og BUD/FOR (- 1,38; p < 0,0001). Disse forskjellene nådde likevel ikke minstekravet til klinisk relevans (minimum 1 for TDI og minimum 4 for SGRQ).

Sikkerhetsprofil var tilsvarende for alle behandlingsarmene. 64 % av pasientene opplevde ≥ 1 behandlingsrelatert bivirkning. De vanligste bivirkningene (≥ 2 % av pasienter uavhengig av behandlingsarm) var nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, bronkitt, ryggmerter, hypertensjon, dyspné og hodepine.

---

<sup>2</sup> SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire (spørreskjema om helsetilstand ved kols)

<sup>3</sup> TDI = Transition Dyspnea Index (instrument for å måle utviklingen i åndenød)

#### *KRONOS-studien (5)*

KRONOS var en multisenter, randomisert, dobbelblindet, kontrollert pivotal fase III studie med en varighet på 24 uker. Studien inkluderte 1 902 pasienter (71 % menn, gjennomsnittsalder 65 år) og ble designet for å sammenligne effekt og sikkerhet av trippelkombinasjonen Trixeo 10/14,4/320 µg med kombinasjonsbehandlingene GLY/FOR 14,4/10 µg (Bevespi) og BUD/FOR spray 320/9 µg (Symbicort) og åpen aktiv komparator BUD/FOR pulver 320/9 µg (Symbicort Turbuhaler). Pasientene hadde moderat til svært alvorlig kols (post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> ≥ 25 % til < 80% av forventet FEV<sub>1</sub>). Andelen pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols var henholdsvis 49 %, 43 % og 8 %.

Primære endepunkter i studien var endring i FEV<sub>1</sub> arealet-under-kurven fra 0-4 timer (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) for Trixeo sammenlignet med FOR/BUD og endring i morgen pre-dose FEV<sub>1</sub> fra baseline til uke 24 uke for Trixeo sammenlignet med GLY/FOR. Sekundære endepunkter inkluderte blant annet gjennomsnittlig rate av moderate og alvorlige eksaserbasjoner.

Resultater fra studien viser at Trixeo gir forbedring i FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub> ved uke 24 sammenlignet med BUD/FOR spray (104 mL; p < 0,001). Trixeo gir også forbedring i lungefunksjon med hensyn til morgen pre-dose FEV<sub>1</sub> sammenlignet med henholdsvis GLY/FOR (22 mL; p = 0,0139) og BUD/FOR spray (74 mL; p < 0,0001). Relativ risikoreduksjon i moderate og alvorlige eksaserbasjoner samsvarte generelt med de observert i ETHOS.

Sikkerhetsprofil var tilsvarende for alle behandlingsarmer. De vanligste bivirkningene (> 2 % av pasienter uavhengig av behandlingsarm) var nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og bronkitt.

#### *Indirekte sammenligning (6)*

AstraZeneca har levert en nettverksmetaanalyse (NMA) for å vise relativ effekt og sikkerhet av Trixeo sammenlignet med eksisterende løse og faste trippelkombinasjoner av LABA, LAMA og ICS til behandling av moderat til alvorlig kols. Endepunkter som ble vurdert i analysen var rate av moderate og alvorlige eksaserbasjoner, lungefunksjon, symptomer og livskvalitet. Resultater fra analysen indikerer at effekt og sikkerhetsprofil er tilnærmet like for Trixeo og eksisterende faste trippelkombinasjoner av LABA/LAMA/ICS (Trimbow og Trelegy).

*Legemiddelverket anser at innsendt 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

AstraZeneca har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor legemiddelkostnadene ved Trixeo er sammenlignet med andre aktuelle faste trippelkombinasjoner av LABA/LAMA/ICS.

Legemiddelverket vurderer at Symbicort + Spiriva, Trimbow og Trelegy er å anse som de mest relevante komparatorerne for Trixeo.

I innsendt dokumentasjon fra AstraZeneca var oppdatert gjeldende maks AUP for stor pakning av Trixeo (360 doser) høyere enn maks AUP for store pakninger av Symbicort + Spiriva, Trimbow og Trelegy. Det har derfor vært nødvendig at AstraZeneca reduserer prisen på Trixeo stor pakning til samme nivå som for sammenligningsalternativene for å oppfylle vilkårene i legemiddelforskriften § 14-5. Legemiddelverket mener at Trixeo kan innvilges forhåndsgodkjent refusjon på lik linje som Symbicort + Spiriva, Trimbow og Trelegy med nye refusjonspriser som vist i tabellen under.

Tabell 1: Kostnad per dag for Trixeo, Symbicort + Spiriva, Trimbow og Trelegy. Basert på nye refusjonspriser for Trixeo.

Preparat	Styrke (ug)	Pakningsstørrelse	AIP	Refusjonspris	Kostnad per dag (AUP/trinnpris uten mva.)
Trixeo Aerosphere	5/7,2/160	120	548,75	735,90	19,62
		360	1 580,70	2 051,60	18,24
Symbicort Turbuhaler + Spiriva Respimat	160/4,5 + 2,5	120 + 60	195,57 + 273,08	285,60 + 384,40	17,87
		360 + 180	586,71 + 819,23	784,30 + 1 080,80	16,58
Trimbow	87/5/9	120	533,00	719,20	19,18
		360	1 599,01	2 085,00	18,53
Trelegy Ellipta	92/55/22	30	524,43	704,90	18,80
		90	1 573,29	2 042,20	18,15

#### Budsjettkonsekvenser

Det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Trixeo hovedsakelig vil erstatte bruk av allerede eksisterende løse og faste trippelkombinasjoner av legemidler til behandling av moderat til alvorlig kols, og at det ikke vil føre til noen vesentlig økning i pasientgrunnet. Ved ny refusjonspris for stor pakning av Trixeo er kostnad per dag på samme nivå som for de mest relevante kombinasjonene av LABA, LAMA og ICS på det norske markedet, og det forventes at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon 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](#) 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: 10-12-2020

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 17-12-2020

Opphold i saksbehandlingstiden: 69 dager

Ferdig behandlet: 31-05-2021

Total saksbehandlingstid: 96 dager



**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

Kirsti Hjelme  
Lagleder

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

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

Mottaker:  
AstraZeneca AS, Postboks 6050, Etterstad, 0601 OSLO



### Referanser

1. European Medicines Agency. Triexo Aerosphere: EPAR. 2020.
2. Statens legemiddelverk. Trimbow: Preparatomtale 2017 [21.01.2021]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_no.pdf).
3. Statens legemiddelverk. Trelegy Ellipta 2017 [21.01.2021]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_no.pdf).
4. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. A phase III study of triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler 320/18/9.6µg and 160/18/9.6µg using co-suspension delivery technology in moderate-to-very severe COPD: The ETHOS study protocol. *Respir Med.* 2019;158:59-66.
5. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747-58.
6. Ferguson GT, Darken P, Ballal S, Siddiqui MK, Singh B, Attri S, et al. Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting beta2-Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2020;37(6):2956-75.