



NOVARTIS NORGE AS
Postboks 4284 Nydalen
0401 Oslo

Deres ref.:
Dato: 12.03.2014
Vår ref.: 13/14033-6
Seksjon/saksbehandler: Seksjon for legemiddelrefusjon/
Christina Kvalheim

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 18-09-2013 om forhåndsgodkjent refusjon av indakaterol/ glykopyrronium (Ultibro Breezhaler) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er indakaterol/ glykopyrronium (Ultibro Breezhaler) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig KOLS (FEV1 mindre eller lik 65% av forventet verdi)						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
R95	Kronisk obstruktiv lungesykdom		90	J43	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	90
				J44	lungesykdom	90
<u>Vilkår:</u> 90 Refusjon ytes kun til pasienter med etablert KOLS. Diagnosen må være verifisert ved spirometri Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 473807, 169596

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for indakaterol/glykopyrronium (Ultibro Breezhaler) ikke skal være høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet (den samlede døgnprisen for Seebri 50 µg og Onbrez 150 µg). 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.

Gjeldende priser per 12.03.2014:

	Pakningsstørrelse	Maks AIP per døgn	Maks AUP per døgn
Ultibro Breezhaler	30	14,43333	19,9567
	90	14,43333	19,0411
Seebri Breezhaler	30	8,63333	12,4900
	90	8,63333	11,5733
Onbrez Breezhaler	30	7,4000	10,9033
	90	7,4000	9,9856

Vedtaket trer i kraft 01-04-2014. 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.

Behandling av kols

Kols kjennetegnes blant annet av symptomer som kronisk hoste, dyspné og redusert lungefunksjon som igjen kan føre til utmattelse, depresjon og redusert almenntilstand. I følge WHO var kols den 5. største årsaken til død i 2002 (WHO, 2007). I følge tall fra Helsedirektoratet estimeres pasientpopulasjonen med kols til å være 250 000-300 000 pasienter i Norge. Behandling av kols kan bremse utvikling av sykdommen, selv om sykdommen ikke kan helbredes.

Norske anbefalinger for farmakologisk behandling av kols er beskrevet i Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging (1). Utdrag, legemidler ved stabil kols:

- Korttidsvirkende bronkodilatorer (SABA) bør prøves ut som initial behandling ved lite symptomer.



- Ved daglige symptomer bør langtidsvirkende bronkodilatorer (LAMA og/eller LABA) brukes.
- Hos pasienter med kols og forverringar tross behandling med en bronkodilator bør man vurdere kombinasjon av LAMA og LABA.
- Ved alvorlig kols med hyppige forverringar (≥ 2 siste 12 måneder) er tillegg med kombinasjonen ICS/LABA indisert.

Legemiddelverket anser de faglige kriteriene om sykdommens alvorlighet og langvarighet som oppfylte.

Behandling med Ultibro Breezhaler

Ultibro inneholder de aktive substansene indakaterol 110 µg og glykopyrronium 50 µg (angitt som avgitt dose hhv 85 µg og 43 µg). Ultibro er indisert som bronkodilatorende vedlikeholdsbehandling for å lindre symptomer hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), og doseres en gang daglig.

Indakaterol er en LABA (langtidsvirkende beta-2 agonist) som inngår i kols-legemidlet Onbrez Breezhaler (indakaterol 150 µg eller 300 µg). Glykopyrronium tilhører gruppen LAMA (langtidsvirkende muskarinreseptor antagonist). Glykopyrronium inngår i kols-legemidlet Seebri Breezhaler (glykopyrronium 50 µg, angitt som avgitt dose 44 µg).

Indakaterol og glykopyrronium administrert sammen gir en additiv bronkodilatorende effekt. Biotilgjengelighetsstudier er utført, og Ultibro 110/50 er ment å ha samme effekt som indakaterol 150 µg og glykopyrronium 50 µg administrert samtidig.

I henhold til Nasjonale faglige retningslinjer (se over) er det aktuelt å benytte Ultibro dersom pasienten har forverringar til tross for behandling med enten en LABA eller en LAMA.

Det finnes en rekke legemidler med LABA og LAMA på det norske markedet, noen doseres en gang per dag, og andre to ganger per dag. Det synes rimelig å anta at Ultibro først og fremst vil fortrenge behandling der pasienten i utgangspunktet benytter enten indakaterol fra før eller glykopyrronium fra før, men også LAMA-behandling blant pasienter som allerede benytter tiotropium (Spiriva). Oversikt over de engangsdoserte som er mest benyttet:

Preparat	Antall kols pasienter 2012	Antall pasienter med LABA/LAMA i kombinasjon
Onbrez (indakaterol, LABA)	7 443	3 982
Spiriva (tiotropiumbromid, LAMA)	39 662	9 145
Seebri (glykopyrronium, LAMA)	Lansert i 2013	Inkl trippelbehandling med steroid: 23 379 Lansert i 2013

Oxis og Serevent (LABA) doseres begge to ganger per dag, og det er henholdsvis 2818 og 2345 pasienter som benytter LAMA i kombinasjon med disse legemidlene. Oxis (formoterol) og Serevent (salmeterol) hadde sterkt avtagende salg innen kols første halvår 2013.



Klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjonen av Ultibro er basert på 4 fase III studier. I tre av disse er det benyttet aktiv komparator; SHINE (Ultibro vs Onbrez/Seebri/Spiriva/placebo), ILLUMINATE (Ultibro vs Seretide), og SPARK (Ultibro vs Seebri/Spiriva).

SHINE studien inkluderte voksne pasienter med klinisk diagnostisert moderat til alvorlig kols med en røykehistorie på minst 10 pakke-år. FEV1-verdi måtte være på minst 40% og mindre enn 80% av forventet, og en FEV1/FC-ratio på $<0,7$. Studien viste at Ultibro hadde bedre effekt enn monokomponentene (indakaterol og glykopyrronium) mht bunnivå FEV1 etter 26 ukers behandling. Ultibro viste også bedre effekt enn Spiriva (tiotropiumbromid) og placebo på dette endepunktet.

ILLUMINATE inkluderte også voksne pasienter med klinisk diagnostisert moderat til alvorlig kols med en røykehistorie på minst 10 pakke-år. FEV1-verdi måtte være på minst 40% og mindre enn 80% av forventet, og en FEV1/FC-ratio på $<0,7$. Studien viste at Ultibro hadde bedre effekt enn salmeterol/flutikason mht standardisert FEV1 AUC0-12h etter 26 ukers behandling.

SPARK var randomisert studie der Ultibro ble sammenlignet med Seebri (dobbelblindt) og Spiriva (åpent) mht kols-eksaserbasjoner blant pasienter med alvorlig til svært alvorlig kols. Ultibro viste statistisk og klinisk signifikant bedre effekt enn Seebri mht å redusere moderate eller alvorlige eksaserbasjoner (primært endepunkt, rate ratio 0,88, 95% KI 0,77-0,99, $p=0,038$). I forhold til Spiriva var reduksjonen i moderate eller alvorlige eksaserbasjoner ikke statistisk signifikant (sekundært endepunkt, rate ratio 0,90, 95% KI 0,79-1,02, $p=0,096$) (2). Dersom man analyserte alle eksaserbasjoner, inkludert de milde som kun trenger egenbehandling (økt bruk av kortidsvirkende beta-2 agonist), var reduksjonen statistisk signifikant både i forhold til Seebri og Spiriva.

Det er dessuten utført en studie over 4 uker (BEACON) der Ultibro er sammenlignet med den løse kombinasjonen av indakaterol og glykopyrronium gitt samtidig (3). Det primære endepunktet var non-inferiority i forhold til den løse kombinasjonen mht bunnivå FEV1 etter 4 uker. Ved 4 uker var primært endepunkt nådd; bunnivå FEV1 $1,5L \pm 0,02$ for Ultibro og $1,5L \pm 0,18$ for den løse kombinasjonen. Nedre grense for non-inferiority var satt til – 100 ml. Insidens av bivirkninger var sammenlignbare i de to behandlingsgruppene.

Legemiddelverket anser at legemidlet har en godt dokumentert klinisk effekt for gjeldende indikasjon hos relevant pasientpopulasjon. Det er sannsynliggjort at Ultibro har tilsvarende effekt på symptomer som enkeltkomponentene gitt samtidig.



Helseøkonomisk analyse

Novartis har levert en kostnadsminimeringsanalyse med monokomponentene Onbrez og Seebri som komparatorer. Det er grundig diskutert hvilke som er sannsynlig blir foretrengt av kombinasjonsbehandling med Ultibro.

Legemiddelverket synes det virker rimelig at Ultibro først og fremst vil foretrengte behandling med monokomponentene, da det vil være en forenkling av behandlingen å benytte Ultibro i stedet for å legge glykopyrronium til behandling med indakaterol eller indakaterol til behandling med glykopyrronium. Det er imidlertid i budsjettanalysen tatt høyde for en viss foretrengning av behandling med Spiriva (tiotropium, LAMA) også.

Som bakgrunn for en kostnadsminimeringsanalyse har søker følgende dokumentasjon:

- SHINE, ILLUMINATE, SPARK. Disse viser bl.a. at Ultibro har bedre effekt på symptomer enn enkeltkomponentene Seebri, Onbrez og Spiriva – gitt alene.
- På forespørsel fra Legemiddelverket ble det også lagt fram en studie (BEACON) der Ultibro viser tilsvarende effekt på symptomer som Seebri og Onbrez administrert samtidig.

Med bakgrunn i disse studiene aksepterer Legemiddelverket at det kan benyttes en kostnadsminimeringsanalyse som forutsetter at effekten av Ultibro er like god som komparator.

Ultibro har pris som ligger under den samlede prisen av kombinasjonen Onbrez og Seebri (LAMA + LABA), og under den samlede prisen av kombinasjonen Onbrez og Spiriva (LABA + LAMA).

Med bakgrunn i dokumentasjonen som sammenligner Ultibro med indakaterol, glykopyrronium og tiotropium, og pris for Ultibro, finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at Ultibro 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 kostnaden med Ultibro ikke overstiger pris for enkeltkomponentene.

Budsjettmessige konsekvenser

Da Ultibro representerer et kostnadsbesparende alternativ innen terapiområdet, vil folketrygdens utgifter reduseres. Firmaet har gjort estimater som viser at dette totalt kan gi en innsparing på 4,5 millioner NOK i 2018. Legemiddelverket har ikke gjort egne budsjettmessige beregninger da de innsendte estimatene virker realistiske.

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.



12.03.2014

13/14033-6

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Christina
Kvalheim

side 6 av 6

Klage

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 21-10-2013. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato (12.03.2014). Dette gir en saksbehandlingstid på 134 dager.

Publisering

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

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 at Dere er blitt underrettet om det.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør
(sign.)

Kristin Svanqvist
seksjonssjef
(sign.)