Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

Medicintilskudsnævnet har modtaget bidrag fra følgende:

- Almirall ApS
- AstraZeneca A/S
- Boehringer Ingelheim Danmark A/S
- Chiesi Pharma AB
- Danmarks Apotekerforening
- Dansk Lungemedicinsk Selskab
- GlaxoSmithKline Pharma A/S
- Lægemiddelindustriforeningen
- Norpharma A/S
- Novartis Healthcare A/S
- Orion Pharma AB

Medicintilskudsnævnet, den 30. september 2014

Til Medicintilskudsnævnet

Almirall
Solutions with you in mind

Almirall ApS
Strandvejen 102 B
2900 Hellerup
Denmark
Tel. +45 70 25 75 75
info.nordic@almirall.com

CVR 32762891

6. august 2014

Præhøring vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC gruppe R03

Sundhedsstyrelsen har den 10 juni 2014 oplyst, at Medicintilskudsnævnet til efteråret 2014 vil påbegynde arbejdet med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ATC-gruppe R03. Sundhedsstyrelsen har i den anledning anmodet om, at eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnævnets revurderings arbejde af R03 fremsendes til nævnet senest den 6. august 2014.

Almirall markedsfører præparatet Eklira Genuair, der er indiceret til vedligeholdelses-behandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

På den baggrund ønsker Almirall hermed at give en kort sammenfatning af de kliniske studie resultater samt at fremhæve nogle centrale emner relateret til præparatet Eklira.

Sammenfatning

Eklira er en LAMA der i modsætning til anden behandling i denne gruppe doseres 2 gange dagligt. Eklira har en dokumenteret effekt både på dag-, tidlig morgen og aften/natlige symptomer og er dermed et naturligt førstevalg for de patienter der lider af natlige symptomer. Eklira administreres i devicet Genuair, der har vist at føre til større patienttilfredshed og færre kritiske fejl end det velkendte Handihaler device. Den behandlingsmæssige effekt der er vist i de kliniske studier, herunder effekt i relation til exacerbationer, er sammenlignelige med hvad der er vist for de øvrige LAMA'er på markedet og bivirkningsprofilen er generelt gunstig – specielt kan det fremhæves at stoffet har en lav biotilgængelighed og hydrolyseres hurtigt i plasma og at der ikke er behov for dosisjustering ved nedsat nyrefunktion og nedsat leverfunktion. Prisen for Eklira ligger på niveau med de øvrige LAMA'er på det danske marked.

På basis af disse forhold finder Almirall at Eklira Genuair bør opretholde sin nuværende tilskudsstatus.

Eklira Genuair

Eklira indeholder det virksomme stof aclidiniumbromid, som er langtidsvirkende muskarin receptor antagonist (LAMA) indiceret til vedligeholdelsesbehandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Den anbefalede dosis er én inhalation af 322 µg aclidinium to gange dagligt. Det svarer til en afmålt dosis på 400 µg aclidiniumbromid. Lægemidlet dispenseres i en for-fyldt inhalator, Genuair.[1]

Aclidinium har en lav biotilgængelighed og hydrolyseres hurtigt i humant plasma til dets farmakologisk inaktive metabolitter.[1] Dosisjustering er ikke nødvendig ved ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter med nedsat leverfunktion.[1] De mest almindelige bivirkninger, som er set ved brug af Eklira Genuair er hovedpine (6,6%) og forkølelsessymptomer (nasopharyngitis) (5,5%).[1]

Eklira Genuair er godkendt på baggrund af de pivotale fase III studier, LAS MD 33 – ACCORD I[2] og LAS MD 34 – ATTAIN [3] (se tabel 1). Disse studier understøtter, at Eklira er en sikker og effektiv behandling af KOL. Studierne var af hhv. 12 og 24 ugers varighed og inkluderede patienter som var ≥ 40 år, og som havde en FEV_1, som var ≥30 % og ≤80% af den forventede værdi, samt en FEV_1/FVC ratio > 70%.[2,3]

Det primære endepunkt i studierne var forbedring af lungefunktion målt ved trough FEV_1. De sekundære endepunkter var: Peak FEV_1, forbedring af åndenød målt ved TDI score, bedring af sygdomsspecifik livskvalitet målt ved SGRQ (St. George´s Respiratory Questionnaire) samt forbrug af p.n. salbutamol. [2,3]

I ATTAIN studiet oplevede patienter, som fik 400 µg aclidiniumbromid to gange dagligt en klinisk meningsfuld forbedring af deres lungefunktion, målt ved **forbedring af FEV_1** efter 24 ugers behandling sammenlignet med baseline. Den maximale bronkodilaterende effekt sås fra dag 1 og var konstant opretholdt under studiets varighed. Efter 24 ugers behandling var den gennemsnitlige forbedring i trough FEV_1 om morgenen inden dosering 128 ml (95% CI=85 – 170; p<0,0001) sammenlignet med placebo. Lignende resultater blev opnået i 12 ugers studiet ACCORD I.[2]

Det nyligt publicerede randomiserede, dobbeltblindede, 52-ugers fase III extension studie af ACCORD COPD I (LAS 36) understøtter resultaterne fra de tidligere studier og viser, at 400 µg aclidiniumbromid BID er effektiv og veltolereret også ved længere tids behandling hos patienter med moderat til svær KOL. [4]

Tabel 1 – Primære studier

Studie	Design	Behandling	Varighed	Endepunkter
ACCORD COPD I (LAS 33)[2]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter fase III studie N=561	Aclidinium bromid 200 µg BID, aclidiniumbromid 400 µg BID versus placebo	12 uger	• Primære endepunkt: Ændring fra baseline målt morgen præ næste dosis trough FEV_1 ved uge 12 • Ændring fra baseline i peak FEV_1 ved uge 12 • TDI score, SGRQ, nat og morgen symptomer, p.n. brug af salbutamol og KOL exacerbationer (HCRU)
ATTAIN (LAS 34)[3]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter fase III studie N=828	Aclidinium bromide 200 µg BID, aclidiniumbromid 400 µg BID versus placebo	24 uger	• Primære endepunkt: Ændring fra baseline målt morgen præ næste dosis trough FEV_1 ved uge 24 • Ændring fra baseline i peak FEV_1 ved uge 24 • TDI focal score, SGRQ, EXACT, nat og morgen symptomer, p.n. brug af salbutamol og KOL exacerbations (HCRU criteria)
LAS 39[5]	Randomiseret, dobbeltblindet,placebo-kontrolleret, fase IIIb studie N=414	Aclidiniumbromid 400 µg BID, tiotropiumbromid 18 µg OD eller placebo	6 uger	• Primære endepunkt: Ændring i FEV_1 AUC_{0-24}, efter 6 ugers behandling, målt efter morgendosis.
LAS 36[4] ACCORD COPD I Extended	Randomiseret, dobbeltblindet, fase III studie	Aclidiniumbromid 200 µg BID, aclidiniumbromid 400 µg BID versus placebo	52 uger	• Lang tids sikkerhed og tolerabilitet af aclidinium • Primære effektendepunkt: Ændring fra baseline målt morgen præ næste dosis (trough) FEV1, efter 52 uger. • Ændring i peak FEV1. • SGRQ, p.n. brug af salbutamol
LAS 32[10]	Randomiseret, open-label, multicenter, cross-over-studie	Inhalator comparativt studie: Genuair og Handihaler	2 uger	• Primære endepunkt: Andel patienter der foretrak hhv Genuair og Handihaler

(*BID = to gange dagligt)

I ATTAIN samt ACCORD blev patienternes **livskvalitet** vurderet ved hjælp af SGRQ [6]. For at en given ændring i SGRQ anses for at være klinisk relevant skal ændringen udgøre en reduktion på minimum 4 units fra baseline eller som forskel mellem placebo og aktivt stof.[3]

I ATTAIN studiet resulterede behandling med aclidiniumbromid 400 µg BID i en signifikant forbedret SGRQ total score sammenlignet med placebo. Forskellen var -4,6 units (p<0.0001) vs. placebo svarende til en forbedring fra baseline på 7,4 units. Allerede efter 4 ugers behandling sås en klinisk relevant forbedring ift baseline. Ved uge 24 havde en højere andel af patienter i behandling med aclidiniumbromid 400 µg BID opnået en klinisk meningsfuld forbedring af SGRQ total score (≥4 units) sammenlignet med placebo (57.3% vs. 41.0%; p<0.001)[3].

Kerwin et al (ACCORD I) rapporterede om signifikant reduktion i hyppigheden af natlige symptomer, inkl pibende vejrtrækning, åndenød, hoste, slim, betydning af åndenød og hoste for natlig aktivitet og betydning af åndenød for tidlig morgenaktivitet[2].

Eksacerbationer var ikke primært endepunkt i de pivotale studier. I ATTAIN studiet sås det, at patienter i behandling med Eklira Genuair havde en årlig reduktion i frekvensen af milde til moderate eksacerbationer baseret på HCRU kriterierne. Reduktionen var på 33% sammenlignet med placebo (0,40 vs. 0,60; rate ratio 0,67 p<0,05). [3]

I produktresumeet for Eklira beskrives at poolede effektanalyser (placebokontrollerede studier over 6 måneder og 3 måneder) påviste en signifikant reduktion i hyppigheden af moderate til svære eksacerbationer med Eklira sammenlignet med placebo (hyppighed per patient per år: hhv. 0,31 vs. 0,44; p=0,0149).[1]

Komparative studier

Der er publiceret flere komparative studier, hvor Eklira (aclidinium), Spiriva (tiotropium) og placebo sammenlignes.

Studiet (LAS-23) var et dobbeltblindet randomiseret cross-over studie. Der inkluderedes 30 patienter ≥40 år med moderat til svær KOL. Patienterne med moderat til svær KOL, blev behandlet med aclidinium 400 µg to gange dagligt (BID) i Genuair, tiotropium 18 µg en gang dagligt (QD) administreret i Handihaler eller placebo. Det primære endepunkt var den gennemsnitlige ændring i baseline $FEV_1AUC_{0\text{-}12/12}$ på dag 15. Sekundære endepunkter var ændring fra baseline i $FEV_1AUC_{12\text{-}24/12}$, $FEV_1AUC_{0\text{-}24/24}$ samt trough FEV_1 (målt om morgen inden næste dosis), peak FEV_1 og KOL symptomer. [7]

Den bronkodilaterende effekt af både aclidinium 400 µg BID og tiotropium 18 µg QD indtrådte 30 min efter første dosis på dag 1. Der var signifikant forskel mellem Eklira 400 µg BID og placebo målt ved ændring i baseline FEV_1 $AUC_{0\text{-}24/24}$ på dag 1 (211 ml vs. -24 ml; p<0.0001). Der var også en signifikant forskel mellem Spiriva 18 µg QD og placebo målt ved ændring i baseline FEV_1 $AUC_{0\text{-}24/24}$ på dag 1 (138 ml vs. -24 ml; p<0.0001). [7]

Eklira 400 µg BID gav i dette studie en øget grad af bronkodilatation målt over 24 timer på dag 15 sammenlignet med Spiriva 18 µg QD (p<0.01). Begge behandlinger var signifikant bedre end placebo (ændring fra baseline i FEV_1 $AUC_{0\text{–}24/24}$: 226 ml og 178 ml, respektive, vs. -6 ml; p<0.0001). [7]

I et nyligt publiceret, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrollerede fase IIIb studie af 6 ugers varighed (n=414) (LAS 39) [5] blev patienterne behandlet med aclidinium 400 µg BID, tiotropium 18 µg OD eller placebo. Det primære endepunkt var ændring i FEV_1 AUC_{0-24}, efter 6 ugers behandling, målt efter morgendosis. Man så en signifikant 24-timers forbedring i bronkodilatation (FEV_1 AUC_{0-24}) sammenlignet med placebo ved uge 6.[5] Denne bronkodilaterende effekt var sammenlignelig med effekten af tioptropium [5]. Beier et al rapporterede ligeledes at der var en signifikant reduktion i symptomer om morgenen sammenlignet med placebo for både aclidinium og tiotropium og for aclidinium også på de individuelle symptomer (åndenød, slim, pibende vejrtrækning og hoste). For aclidinium sås der en signifikant reduktion i graden af natlige symptomer set i forhold til placebo.[5]

En netværk metaanalyse er blevet udført af MAPI consultancy. Formålet med analysen var at undersøge den komparative effekt af lignende lægemidler.[8]

I metaanalysen blev den relative effekt af Eklira 400 µg BID vurderet mod Spiriva Handihaler (18 µg QD) og Spiriva Respimat (5 µg QD) samt placebo hos patienter med moderat til svær KOL. De undersøgte effektmål var trough FEV_1, SGRQ, TDI. Ialt 21 randomiserede placebokontrollerede studier (RTC) blev inkluderet i analysen: Tiotropium (n=16), glycopyrronium (n=2) og aclidinium (n=3).[8]

Metaanalysen indikerede, at Eklira var klinisk ækvivalent med Spiriva Handihaler og Spiriva Respimat ved 12 og 24 uger mht trough FEV_1, SGRQ, TDI. Sammenlignet med tiotropium 5 mikrogram, ved 24 uger indikerede analysen, at aclidinium havde større effekt i relation til HRQL score.[8]

I en dansk statusartikel fra 2013 gives et overblik over størstedelen af de publicerede studier af sikkerhed og effekt af aclidiniumbromid til behandling af patienter med modetat til svær KOL. I statusartiklen konkluderers, at lægemidlet er veltolereret og med tid til effekt som svarer til tiotropiums. Der opsummeres, at aclidinium for disse patienter har klinisk relevant effekt på FEV_1 niveau, livskvalitet, forbrug af anfaldsmedicin og åndenødes-score i dagtimerne. Aclinidium har ved den godkendte 2 gange daglig dosering en signifikant effekt på natlig symptomscore. Resultaterne af de foreliggende studier tyder på, at aclidinium reducerer eksacerbationsraten.[9]

Inhalatoren, Genuair®

Eklira administreres via den for-fyldte pulverinhalator, Genuair. Inhalatoren har både visuel og akustisk feed-back, der bidrager til at medicinen tages korrekt. Inhalatoren har en dosisindikator og en låsemekanisme, der forhindrer at patienten anvender en tom inhalator.

Den føromtalte artikel af Beier et al rapporterede, at signifikant flere patienter foretrak Genuair i forhold til HandiHaler (ved uge 6).[5]

Figur 1. Genuair

I et studie fra 2013 (randomiseret, open-label, multicenter, crossover) blev præference, tilfredshed og kritiske fejl opgjort for henholdsvis Genuair og Handihaler. [10] De inkluderede patienter (n=130) blev bedt om i løbet af en 2 ugers periode at inhalere placebo en gang dagligt gennem begge inhalatorer i tillæg til den medicin de i øvrigt tog. Det primære endepunkt var procentandel patienter der foretrak Genuair fremfor Handihaler. Den overordnede patienttilfredshed (5 point skala: 1 = meget utilfreds; 5 = meget tilfreds), kritiske fejl og villighed til at fortsætte på den enkelte inhalator (0 = ikke villig til at fortsætte; 100 = absolut villig til at fortsætte) blev opgjort.

Studiet viste at der efter perioden på de 2 uger var signifikant flere patienter der foretrak Genuair fremfor Handihaler (79,1 vs. 20,9%; $p < 0,0001$). Tilfredshedsscoren (4,6 vs 3,8; $p < 0,0001$) og villighed til at fortsætte anvendelsen af devicet (84,0 vs 62,5; $p < 0,0001$) var signifikant højere for Genuair i forhold til Handihaler og signifikant færre patienter lavede ≥ 1 kritisk fejl med Genuair i forhold til Handihaler (2,9 vs 19,0%; $p < 0,0001$).

Eklira pris

Prisen (PSP) for Eklira Genuair til 30 dages behandling (1 inhalator med 60 enheder) er 404,50 kr. og for 90 dages behandling (1 inhalator med 180 enheder) udgør prisen 1.169,80 kr. Disse priser er ikke væsentlig forskellig fra priserne på de to øvrige LAMA'er på markedet, Spiriva og Seebri Breezhaler.

IRF's præparat anmeldelse

For det tilfælde, at Sundhedsstyrelsen overvejer at lade IRF's præparatanmeldelse af Eklira indgå i det materiale, der lægges til grund for Medicintilskudsnævnets revurdering af tilskud på KOL området ønsker Almirall at gøre opmærksom på, at Almirall havde en række kommentarer til anmeldelsen som ikke blev afspejlet i den endelige version af præparatanmeldelsen.

I reviewets konklusionsafsnit står følgende: *"Det er IRF's samlede vurdering, at Eklira Genuair, ved behandling af KOL, i øjeblikket ikke er dokumenteret ligeværdigt med Spiriva (tiotropium) på kliniske effektmål som fx exacerbation. Langtidseffekten samt bivirkningsprofilen er bedre beskrevet for Spiriva, som i øvrigt kun skal doseres 1 gang dagligt"*

Med reference til de ovenfor beskrevne studier, der sammenligner effekten af henholdsvis Eklira og Spiriva, synes det ikke rimeligt at konkludere, at Elira ikke er dokumenteret ligeværdig på kliniske effektmål i forhold til Spiriva.

Endvidere synes bemærkningen om at langtidseffekten og bivirkningsprofilen er bedre beskrevet for Spiriva unødig, idet de færreste præparater ved lancering har langtidsdata til rådighed. Endvidere anmeldte IRF i 2010 Onbez (indakatarol) som ligeledes er et bronkodialaterende middel. Anmeldelsen af Onbrez byggede på et 12 ugers registreringsstudie samt et mindre non-inferiority studie vs. Spiriva. I denne anmeldelse fremhæves det ikke at der savnes langtidsdata for Onbrez. (IRF)

Endelig synes sidste del af sætningen *"Langtidseffekten samt bivirkningsprofilen er bedre beskrevet for **Spiriva, som i øvrigt kun skal doseres 1 gang dagligt**"* indirekte at antyde, at dosering 1 gang dagligt er at foretrække fremfor 2 gange dagligt.

Der findes en række analyser, der har undersøgt compliance ved henholdsvis 1 og 2 daglige dosseringer. Da disse analyser imidlertid kommer frem til modstridende resultater, er der ikke konsensus på området.

En meta analyse fra 2001, hvor i alt 76 studier indgik, har således f.eks. vist følgende:
*"Compliance was significantly higher for once-daily versus 3-times-daily (P = 0.008), once-daily versus 4-times-daily (P < 0.001), and twice daily versus 4-times-daily regimens (P =0.001); **however, there were no significant differences in compliance between once daily and twice-daily regimens**".*[11]

Som IRF skriver er nogle patienter allerede i behandling med flere andre medikamenter, hvoraf flere (Symbicort / Seretide) i forvejen skal tages 2 gange dagligt. Det kunne dermed også tænktes, at det var en fordel, at Eklira ligeledes skal tages to gange dagligt.

Referencer

1. Produktresume Eklira. 2012.

2. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD 2012; 9, 90-101.

3. Jones PW, Singh D, Bateman ED et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. Eur Respir J 2012; ; 40: 830–836.

4. D'Urzo et al. One-Year Extension Study of ACCORD COPD I: Safety and Efficacy of Two Doses of Twice-daily Aclidinium Bromide in patients with COPD. COPD 2013;10,1-11.

5. Beier et al. Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide compared with Placebo and Tiotropium in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIIb Study. COPD 2013;10:511-522.

6. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991; 85 Suppl B, 25-31; discussion 33-7.

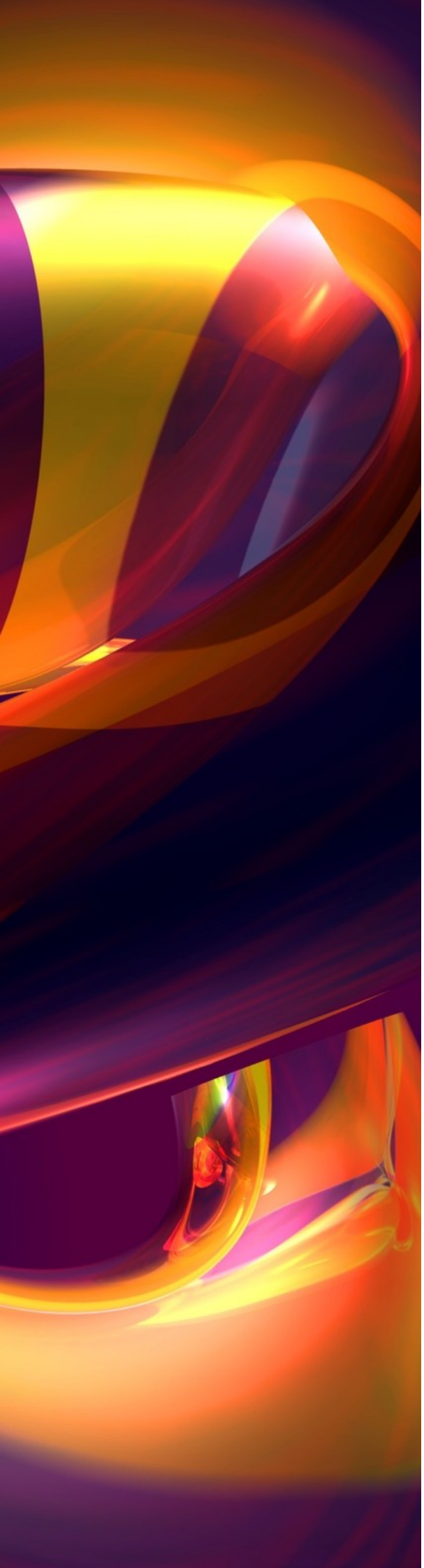
7. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 mug twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. Chest 2012; 141, 745-752.

8. Krabis et al. Comparativ efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. International Journal of COPD 2013:8 405-423.

9. Ulrik CS. Aclidiniumbromid forbedrer lungefunktion og reducerer åndenød hos patienter med KOL. Ugeskkrift for læger 2014;176:1296-1299. Først på nettet 29. juli 2013.

10. Palen J el al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. Expert Opin Drug Deliv 2013 10(8):1023-31.

11. Claxton, A. J. et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001;23(8): 1296-1310.



Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til astma og KOL: ATC-gruppe R03.

AstraZeneca's 1. høringssvar til Sundhedsstyrelsen

Att.:

Medicintilskudsnævnet

Axel Heides Gade 1

2300 København S

6. august 2014

AstraZeneca A/S, Arne Jacobsens Allé 13 2. Sal. 2300 Kbh S

Sammenfatning

Fakta om Astma og KOL i Danmark:

- Børneastma er den hyppigst forekommende sygdom hos børn og årsag til flest indlæggelser på de pædiatriske afdelinger
- Voksne danskere med astma taber årligt 5,3 ugers arbejdsindsats i forhold til jævnaldrende uden astma
- Danmark har Europa rekord i dødsfald af KOL, som også er den hyppigste enkeltårsag til akutte indlæggelser
- KOL er den sygdom der bidrager mest til den samlede ulighed i sygelighed og dødelighed i Danmark – og den sociale ulighed i KOL er stigende.
- Risikoen for at dø ved indlæggelse med KOL er højere end dødeligheden ved blodprop i hjertet og de fleste kræftsygdomme

Behov for styrket indsats på lungeområdet

Lungesygdomme og allergi berører hundredtusindvis af danskere. Konsekvenserne af, at blive ramt af disse sygdomme er ofte unødvendigt voldsomme, unødvendigt livstruende og unødvendigt dyre for samfundet. Kvaliteten i hele behandlingskæden kan hæves ganske betragteligt med enkle midler og koordineret behandling. (ref. argumenter for en national lungeplan; Danmarks lunge forening: www.lunge.dk)

Regeringen og danske regioner har også fokus på behovet for et kvalitetsløft indenfor lungesygdomme og skriver i aftalen om regionernes økonomi 2014, at der er grundlag for en styrket indsats og målrettet fokus i forhold til KOL og børneastma.

Almen praksis er en central aktør i en styrket indsats, og parterne er enige om, at det er afgørende, at de praktiserende læger har kendskab til den nyeste faglige viden, og deltager aktivt i en målrettet opsporing og diagnostik af lungesygdom i almen praksis (ref. aftale om regionernes økonomi 2014). Lunge sygdommene og deres følgevirkninger for patienter og samfund koster årligt 20 mia. kr. (ref. argumenter for en national lungeplan; Danmarks lunge forening: www.lunge.dk)

Økonomisk perspektiv

De årlige omkostninger på 20 mia. skal så ses i lyset af, at der i 2013, blev brugt godt og vel 1,2 mia. på den medicinske behandling fordelt på hele R03 gruppen. – altså godt og vel 5 %, og dermed under gennemsnittet for hvad der bliver brugt på medicin indenfor anden terapi områder. Dette kan bl.a. tilskrives, at vi har et velfungerende medicin pris system i Danmark, med skærpet konkurrence (stor andel af parallelimport og hurtig implementering af generika).

Reelle udgiftsniveau/besparelses potentiale

AstraZeneca anerkender, at der med introduktion af billigere analoge/synonyme lægemidler indenfor R03, er sket ændringer i markedsvilkårene, der retfærdiggør en revurdering af tilskud for denne ATC-gruppe.

Ved prissammenligninger på ESP niveau er det dog vigtigt, at bestemme prisforskellen udfra den til enhver tid gældende A-pris. Af den totale omsætning på f.eks. Symbicort Turbuhaler produkterne leverer AstraZeneca Danmark kun ca. 2 % af den totale mængde solgt via apoteker og sygehusapoteker. Resten leveres af skiftende parallelimportører afhængig af den gældende A-pris. Da leverandørerne har mulighed for, at ændre prisen hver 14. dag er der store udsving i den reelle pris afhængig af konkurrencen mellem især parallelimportørerne og deres evne til at levere. Eksempler fra erhvervspriser.dk viser at der i mange takst perioder, har været en prisforskel på mere end 25 % mellem A (parallelimport) og C – pris (AstraZeneca Danmark) for den samme pakning.

Prisforskellen på f.eks. Symbicort produkterne er over årene blevet signifikant i Europa. Det betyder, her og nu, at der selv ved yderligere reduktion af Symbicort prisen i Danmark (ud over de 25% nævnt ovenfor) stadig vil være belæg for at opretholde parallelimport og en endnu lavere A-pris.

Der er kommet mange nye præparater, der primært adskiller sig ved, at der anvendes andre inhalatorer. Der er således mange præparater med samme indholdsstof, men forskellige inhalatorer. Der er store prisforskelle præparaterne imellem, og dermed besparelsesmuligheder omkring valg af præparater med samme indholdsstof.

Denne besparelse skal dog holdes op imod, at det er vigtigt, at anvende det inhalationssystem, der er bedst egnet til den enkelte patient. (ref: Lægemiddelmonitorering Praksissektoren, Region Midtjylland 1. kvartal 2014.

Relevante kliniske forskelle imellem inhalations devices

Ca. 220.000 personer var i 2013 i behandling med produkter via Turbuhaler devicet, heraf ca. 90.000 på Symbicort Turbuhaler/Forte/Mite (ref. www.medstat.dk). Dermed er Turbuhaleren, det mest anvendte device af læger og patienter i Danmark. Turbuhaleren er et inhalationsdevice som er tilgængelig på alle behandlingstrin i de danske rekommandationer for astma og alle sværhedsgrader af KOL (ref: www.lungemedicin.dk)

Der eksisterer relevante forskelle imellem de forskellige inhalations devices (DPI), men det er oplagt, indenfor FDC produkter, at sammenligne Symbicort turbuhaler med det billigste analog/synonym præparat Bufomix Easyhaler. Ud over den direkte pris sammenligning er det vigtig at inkludere følgende i sammenligning/revurdering:

- Den kliniske evidens på Symbicort Turbuhaler er signifikant, Det er blevet undersøgt i 38 kliniske studier (herudover, 3 studier som stadig rekrutterer).
- Symbicort Turbuhaler/Mite har indikation fra 6 år og opefter hvorimod Bufomix frarådes til børn under 12 år
- Bufomix Easyhaler er sensitiv for fugt. Når man køber inhalatoren er den beskyttet af en aluminium foliepakning, og når den fugt beskyttende foliepakning fjernes, skal inhalatoren opbevares beskyttet fra fugt. Efter åbning af foliepakningen, er holdbarheden på Bufomix Easyhaler 4 mdr. hvis den bliver opbevaret i tørre omgivelser under 25 °C.
- Til sammenligning er holdbarheden for Symbicort Turbuhaler 2 år, når den bliver opbevaret under 30 °C, uanset om den er i brug eller ej. Turbuhaleren har en indbygget fugtbeskytter og er blevet testet i fugtige omgivelser (75 % relative fugtighed) (ref. Borgström et al. 2005) og såvel den afleverede dosis, som dosis af den af de fine partikler, forblev uændret efter 3 måneders opbevaring i fugtigt miljø.
- Endvidere skal patienter behandlet med Bufomix Easyhaler ryste inhalatoren før hver aktivering og inhalation, ellers kan det resultere i enten overdosering eller underdosering for patienten. Hvis der med Easyhaleren udløses mere end en dosis ad gangen uden at pulveret inhaleres skal patienten instrueres i at banke mundstykket ned i bordpladen eller i håndfladen for at tømme mundstykket for pulver. Herefter skal doseringsproceduren startes igen (ref.produktresume.dk). Dette er ikke tilfældet for Symbicort Turbuhaler.
- Symbicort Turbuhaler har i modsætning til Bufomix Easyhaler indikationen Symbicort Turbuhaler Maintenance and Reliever Therapy (SMART). AstraZeneca i Danmark har patent på SMART behandlingsprincippet med budesonide/formoterol, der blev godkendt i 2006 og er validt indtil 2019.
- De seneste GINA guidelines anerkender, at SMART behandlingen signifikant reducerer svære eksacerbationer og giver lignende niveau af astmakontrol ved relative små doser af ICS sammenlignet med faste kombinationer af ICS/LABA, som vedligeholdelsesbehandling med SABA som tillægsbehandling. (http://www.ginasthma.org).
- Symbicort SMART er ligeledes dokumenteret som værende en omkostningseffektiv behandling i Danmark (ref. Wickman et al. Clin.Respir.J. 2009 Jul; 3(3):169-180.).

Risiko og usikkerhed ved skift til andet device

Årssagssammenhængen mellem skift og lav astmakontrol er vist i et retrospektivt parret kohorte studie. Patienter hvis ICS device var skiftet var individuelt parret med patienter med det samme ICS device, som ikke var skiftet. Resultaterne viste, at patienter i den skiftede kohorte var mere sandsynlig til at bruge SABA (markør for nedsat astmakontrol). Den samlede sandsynlighed for mislykket behandling blandt den skiftede kohorte var betydelig højere end for de der blev på de samme devices. (ref. Thomas M, et al.BMC Pulm.Med. 2009 Jan 2;9:1-2466-9-1.)

Sammenhænget mellem skift af inhalator og nedsat astmakontrol er blevet anerkendt af ERS/ISAM arbejdsgruppen. Deres rapport konkluderer, at patienter som udskrives med et ukendt device, hvor de har modtaget utilstrækkelig uddannelse, oplever en risiko for dårlig inhalationsteknik og nedsat adhærence, hvilket vil resulterer i utilstrækkelig dosering, nedsat lægemiddelafgivelse til lungerne og tab af sygdomskontrol. Anbefalingen er, at når patienter er trygge ved en inhaler, så skal de ikke skifte til et nyt device uden at der følger træning i, hvordan man skal bruge devicet ordentligt. Før der indledes et skift af inhaler device, skal den mulige omkostning i sundhedsvæsenet, ressourceudnyttelse og bivirkninger ved astmakontrol opvejes, overfor besparelser ved at skifte til et billigere inhalations device (Laube BL, et al. Eur.Respir.J. 2011 Jun;37(6):1308-1331).

Overordnede kvalitetsmål:

Ovenstående ricici skal ligeledes ses i lyset af Regionernes konkrete mål for den patientrettede forebyggelse:

- Færre uhensigtsmæssige genindlæggelser
- Færre forebyggelige indlæggelser
- Færre uhensigtsmæssige akutte korttidsindlæggelser
- Færre færdigbehandlede patienter, der optager en seng på sygehusene (ref. aftale om regionernes økonomi 2014)

Konklusionen på ovenstående, er at AstraZeneca, mener, at der er såvel et klinisk som et økonomisk rationale for, at opretholde tilskuddet til Turbuhaler produkt porteføljen. Ovenstående sammenfatning og konklusion er uddybet på de følgende sider.

Med venlig hilsen,
AstraZeneca A/S

Mikkel Rostholm
Price & Reimbursement Manager

Søren Clausen
Market Access Director

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion 1

2. Relevante sammenligninger i de forskellige klasser 3

2.1 Kombinations- (FDC) behandling i behandlingen af astma og KOL 4

2.1.1 Astma 4

2.1.2 Astma hos børn FDC 5

2.1.3 FDC produkter til KOL 6

2.1.4 ICS til behandling af astma 7

2.1.5 Korttidsvirkene beta-2-agonister (SABA) til symptomlindring i astma og KOL 8

2.1.6 Langtidsvirkende beta-2-agonister til vedligeholdelse og symptomatisk lindring ved beh. af astma og KOL 8

2.1.7 Astma 8

2.1.8 KOL 9

2.1.9 Sammenfatning af afsnittet ved direkte pris sammenligningen uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicisk dokumentation og devices mm.: 10

3. Symbicort Turbuhaler i behandling af astma og KOL 10

4. SMART vs. kombinationsbeh. budesonid/formoterol 12

4.1 Det videnskabelige rationale for Symbicort Turbuhaler SMART regimet 12

4.1.1 SMART er en anbefalet behandling 12

4.2 Klinisk Evidens for SMART 12

4.3 Sundhedsøkonomisk Evidens for SMART 13

5. Spirocort/Pulmicort (ICS) til behandling af astma 16

6. Bricanyl til symptomatisk lindring af astma og KOL 16

7. Oxis Turbuhaler til symptomatisk behandling af astma og KOL 17

8. Inhalations devices 17

8.1 Skift af inhalationsdevice 18

8.2 Formulering og design 18

8.3 Holdbarhed, fugt følsomhed og risiko for dobbelt dosering 19

8.4 Patienters præference for device 19

9. Pris strukturer & sammenligninger inkl. parallelimport 20

10. Konklusion 20

1. Introduktion

Sundhedsstyrelsen har initieret en revurdering af de respiratoriske områder som er omfattet af ATC R03 og dermed indikationerne astma, astma hos børn og KOL. Revurderingen dækker over følgende hovedgrupper:

- Fixed dose combinations (FDC) med inhaleret corticosteroid (ICS) og langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA)
- Inhaleret corticosteroid (ICS)
- Korttidsvirkende selektive beta-2-agonister (SABA)
- Langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA)
- Langtidsvirkende mucarine antagonister (LAMA)
- Kombinationer af langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA) og langtidsvirkende mucarine antagonister (LAMA)

Af de produkter som skal revurderes har AstraZeneca markedsføringstilladelse for produkterne/pakningerne nævnt i tabel 1.

Tabel 1 AstraZeneca's produkter som er omfattet af revurderingen

Varenr.	*Produktnavn*	*ATC-kode*	*Form*	*Styrke*	*Antal/doser*
493049	Bricanyl	R03AC03	Væske til nebulisator	2,5 mg/ml	100
514265	Bricanyl TBH	R03AC03	Inhalationspulver	0,25 mg/dosis	200
517610	Bricanyl TBH	R03AC03	Inhalationspulver	0,5 mg/dosis	100
425041	Oxis TBH	R03AC13	Inhalationspulver	4,5 mikrogram/dosis	180
425322	Oxis TBH	R03AC13	Inhalationspulver	4,5 mikrogram/dosis	60
425116	Oxis TBH	R03AC13	Inhalationspulver	9 mikrogram/dosis	180
425363	Oxis TBH	R03AC13	Inhalationspulver	9 mikrogram/dos	60
491688	Spirocort	R03BA02	Suspension til nebulisator	0,25 mg/ml	40
491704	Spirocort	R03BA02	Suspension til nebulisator	0,5 mg/ml	40
055509	Spirocort TBH	R03BA02	Inhalationspulver	100 mikrogram/dosis	200
464933	Spirocort TBH	R03BA02	Inhalationspulver	200 mikrogram/dosis	200
035683	Spirocort TBH	R03BA02	Inhalationspulver	400 mikrogram/dosis	100
464941	Pulmicort TBH	R03BA02	Inhalationspulver	400 mikrogram/dosis	200
014185	Symbicort forte TBH	R03AK07	Inhalationspulver	320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation	180
011409	Symbicort forte TBH	R03AK07	Inhalationspulver	320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation	60
003325	Symbicort mite TBH	R03AK07	Inhalationspulver	80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation	120
005241	Symbicort TBH	R03AK07	Inhalationspulver	160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation	360
003310	Symbicort TBH	R03AK07	Inhalationspulver	160 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation	120

I Sverige har de (TLV), i modsætning til i Danmark, tilbage i 2007 haft en revurdering af lægemidler til behandling af astma og KOL.

En af TLV's konklusioner fra 2007 var vigtigheden af adgangen til en bred vifte af produkter. Det er en konklusion, der stadig er relevant, og som er blevet yderligere valideret af nyere studier om forlænget levetid og ressourceforbruget i relation til bredden af tilgængelige produkter i en behandlingsgruppe.

I Finland revurderer man regelmæssigt de store områder og i den seneste proces fra 2014 bibeholdt Symbicort Turbuhaler tilskuddet med en prisforskel på 13 – 25 % vs. de billigste analoge/synonyme præparater. I Norge havde man overvejet en analog substitution uafhængig af device men måtte opgive det i erkendelse af at produkterne ikke er identiske.

Bredden af tilgængelige produkter på det danske marked er øget betydligt og det har skærpet muligheden for konkurrence og prisdynamik.

En direkte prissammenligning af de enkelte produkter indenfor hver hovedgruppe (FDC,ICS, SABA og LABA) ved opslag i medicinpriser.dk er udgangspunkt for det videre valg af en relevant comparetor for bl.a. AstraZenecas produkter. I kapitel 2 har vi skematisk skitseret de nuværende ESP prisniveauer (medicintaksten 04.08.2014) i forhold til rekommanderet dosis. Disse direkte pris sammenligninger tager **ikke** højde for forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, device og andre kliniske relevante forskelle produkterne imellem.

I kapitel 3 til 7 bliver de kliniske interessante forskelle/fordele mellem AstraZenecas produkter i Turbuhaler sortimentet og de relevante comperatorer (defineret i kapitel 2) belyst, både ud fra en medicinsk og sundheds-økonomisk vinkel.

Karakteristika og forskellefordele ved turbuhaleren inklusiv klinisk relevante forskelle til andre devices bliver beskrevet i kapitel 8.

I kapitel 9, vil markeds og pris-konkurrencen på lægemidler kort kommenteres, med det formål at skabe klarhed og konsensus om de egentlige udgiftsniveauer og det reelle besparelses potentiale.

Vi har vedlagt et skema som bilag, over de produkter som har relevans for det danske marked/revurderingen. Produkterne er godkendt til astma og/eller KOL og vi har fokuseret på de klasser hvor AstraZeneca er repræsenteret med et eller flere af produkterne nævnt i tabel 1 i introduktionen.

Ca. 220.000 personer var i 2013 i behandling med produkter via turbuhaler devicet (Medstat).

2. Relevante sammenligninger i de forskellige klasser

Astma og KOL behandlingen kan beskrives ved 4 eller 5 trin (det 5. trin i ved astma er tillæg af oral steroid) og Turbuhaler "familien" er repræsenteret på alle de 4 betydelige trin, hvilket giver patient og læge mulighed for at anvende/forblive på samme device ved ændring i astmaforløbet, hvilket fremmer enkelthed og sikkerhed. Der er ligeledes en Symbicort Mite løsning ved astma til børn fra og med 6 år.

Tabel 3. Behandlingstrin i.h.t. GINA guidelines

Trin 1	Trin 2 (Vælg én)	Trin 3 (Vælg én)	Trin 4 (Tillæg et eller flere)	Trin 5 (Tillæg)
SABA	ICS (lav*)	ICS (mellem/høj)	ICS (mellem/høj)	Peroralt steroid
(alle trin)	LTRA	ICS (lav)+ LABA	+ LABA	Anti- IgE
		ICS (lav) + LTRA	+ LTRA	(specialist opgave)
		ICS (lav) + teofyllin	+ teofyllin	

SABA: Korttidsvirkende beta-2-agonist, f.eks. terbutalin, salbuvent.
ICS: Inhalationssteroid. (* Se tabel 3 m.h.h. ICS doser)
LABA: langtidsvirkende beta-2-agonist, f.eks. formeterol, salmeterol
LTRA: Leukotrien antagonist: Montelukast (Singulair)

R03 gruppen har ikke tidligere været revurderet i Danmark, men nu er der markedsført nye behandlinger (LAMA/LABA) samt analoge/synonyme produkter inden for de øvrige hovedgrupper i forskellige devices og indenfor alle 4 trin i behandlingen. Det har desuden medført et større pris spænd. AstraZeneca er enig i, at der er ligheder i mellem produkterne indenfor de enkelte behandlingsgrupper (FDC, ICS og SABA/LAMA) i form af samme indholdsstoffer, men samtidig store forskelle både imellem de forskellige aktive stoffer og i de tilfælde hvor indholdsstofferne er de samme er der variationer i mellem de enkelte inhalatorer, produkternes indikation og anvendelsen hos børn.

Ved en umiddelbar pris sammenligning kommer det f.eks. ikke frem, at indikationen Symbicort Main & Reliever Indication (SMART) udgør en forskel inden for FDC behandling. Det vurderes at ca. halvdelen af astmapatienter i Danmark som anvender Symbicort Turbuhaler behandles efter SMART princippet. Ved SMART er der ikke brug for en SABA og studier har vist, at det er steroid besparende at behandle vs. FDC. Derfor opstår der en besparelse i forhold til de FDC produkter som ikke har denne indikation og hvor der skal kombineres med SABA. Dokumentation og sundhedsøkonomien for SMART indikationen/behandligsprincippet er uddybet i afsnit 4.

I det følgende afsnit har vi opgjort hvilke produkter der eventuelt kan sammenlignes med i en revurdering af tilskuddet og henviser samtidig til det vedlagte skemaer (app. 1 & 2) hvor alle relevante forskelle er opgjort i forhold til SPC, dosis og pris.

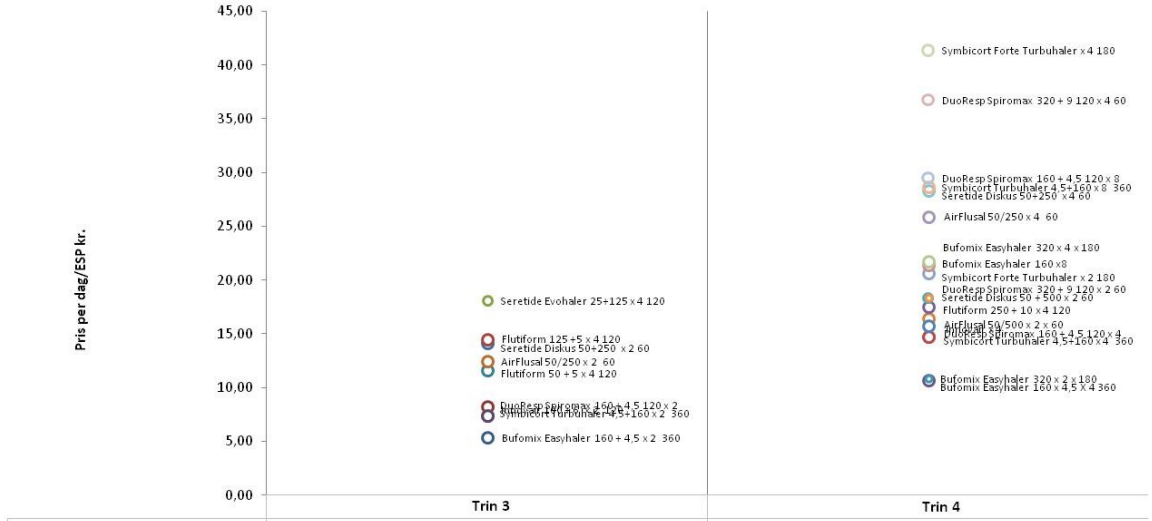
2.1 Kombinations- (FDC) behandling i behandlingen af astma og KOL

FDC bliver anvendt i forskellige styrker afhængig af indikation og sygdommenes stadie.

2.1.1 Astma

Nedenfor er skitseret pris (ESP A-pris Medicintaksten 04.08.14) per dag for de FDC produkter, som har indikation til **astma over 18 år**. En direkte prissammenligning i astma trin 3 og 4 uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, holdbarhed og device vil være relevant i forhold til Bufomix Easyhaler idet dette produkt er det billigste alternativ.

Figur 1 Sammenligning af medicinpriser for FDC til astma



	Trin 3	Trin 4
Bufomix Easyhaler 160 + 4,5 x 2 360	5,36 Laveste pris	
Innovair 100 + 6 x 2 120	8,22	
Symbicort Turbuhaler 4,5+160 x 2 360	7,36	
DuoResp Spiromax 160 + 4,5 120 x 2	7,38	
Flutiform 50 + 5 x 4 120	11,64	
AirFlusal 50/250 x 2 60	12,46	
Seretide Diskus 50+250 x 2 60	14,14	
Flutiform 125 +5 x 4 120	14,52	
Seretide Evohaler 25+125 x 4 120	18,08	
Bufomix Easyhaler 160 x 4,5 X 4 360		10,72 Laveste pris
Bufomix Easyhaler 320 x 2 x 180		10,86
Innovair x 4		16,44
Symbicort Turbuhaler 4,5+160 x 4 360		14,72
DuoResp Spiromax 160 + 4,5 120 x 4		14,76
AirFlusal 50/500 x 2 x 60		15,76
Flutiform 250 + 10 x 4 120		17,52
Seretide Diskus 50 + 500 x 2 60		18,30
DuoResp Spiromax 320 + 9 120 x 2 60		18,38
Symbicort Forte Turbuhaler x 2 180		20,68
Bufomix Easyhaler 160 x8		21,44
Bufomix Easyhaler 320 x 4 x 180		21,72
AirFlusal 50/250 x 4 60		25,92
Seretide Diskus 50+250 x 4 60		28,32
Symbicort Turbuhaler 4,5+160 x 8 360		28,64
DuoResp Spiromax 160 + 4,5 120 x 8		29,52
DuoResp Spiromax 320 + 9 120 x 4 60		36,76
Symbicort Forte Turbuhaler x 4 180		41,36

En direkte prissammenligning af FDC ved behandlingen af astma uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, holdbarhed og device vil være relevant i forhold til Bufomix Easyhaler idet dette produkt er det billigste alternativ. Den umiddelbare forskel i pris udfra de rekommanderede doser mellem Bufomix og Symbicort er, at Bufomix er 27,2 % billigere end Symbicort i trin 3. Symbicort er til gengæld lidt billigere end det andet synonyme præparat DuoResp. I trin 4 er Bufomix henholdsvis 24,2 % billigere end 4 x Symbicort og 48,1 % ved anvendelse af Symbicort Forte.

2.1.2 Astma hos børn FDC

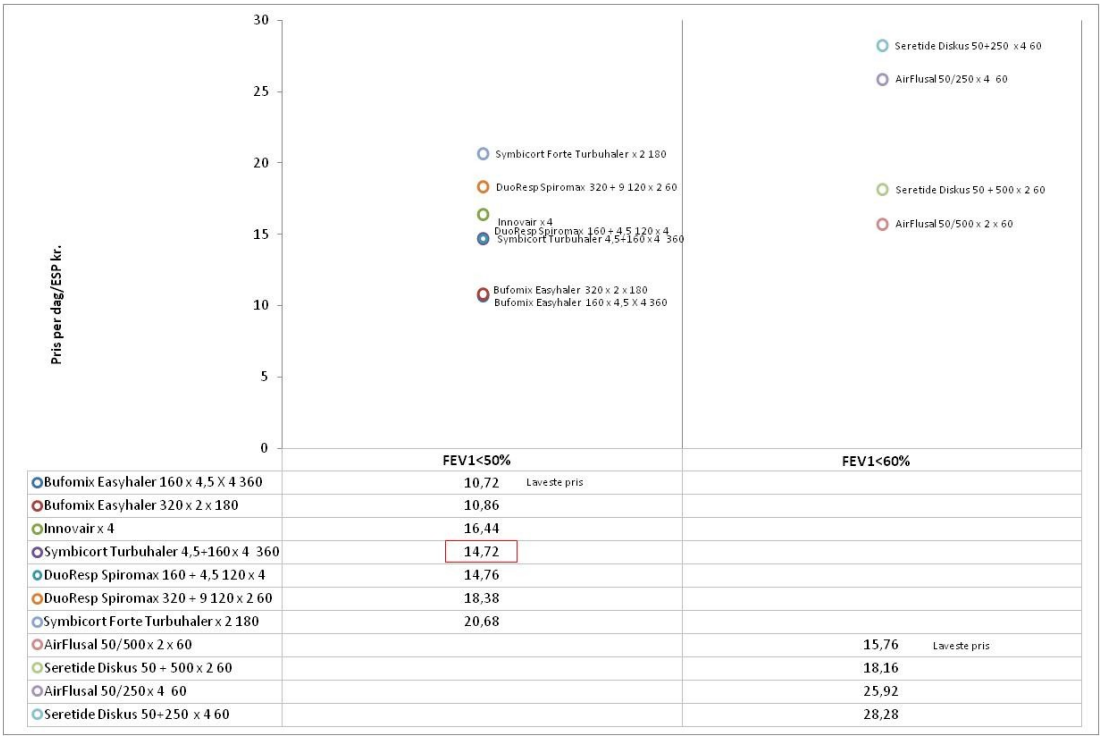
Kun Symbicort Turbuhaler Mite, Seretide Diskus Mite og Seretide Evohaler Mite har indikation og seperat dosisrekommandation for børn **fra og med 6 år**. Bufomix frarådes til børn under 12 år og DuoResp er kun godkendt til voksne.

Figur 2 Sammenligning af priser på FDC produkter til børn

En direkte prissammenligning af FDC ved behandlingen af astma hos børn uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, holdbarhed og device vil være relevant i forhold til Symbicort Mite idet dette produkt er det billigste alternativ.

2.1.3 FDC produkter til KOL

Figur 3 Priser for FDC produkter til KOL behandling



	FEV1<50%		FEV1<60%	
Bufomix Easyhaler 160 x 4,5 X 4 360	10,72	Laveste pris		
Bufomix Easyhaler 320 x 2 x 180	10,86			
Innovair x 4	16,44			
Symbicort Turbuhaler 4,5+160 x 4 360	14,72			
DuoResp Spiromax 160 + 4,5 120 x 4	14,76			
DuoResp Spiromax 320 + 9 120 x 2 60	18,38			
Symbicort Forte Turbuhaler x 2 180	20,68			
AirFlusal 50/500 x 2 x 60			15,76	Laveste pris
Seretide Diskus 50 + 500 x 2 60			18,16	
AirFlusal 50/250 x 4 60			25,92	
Seretide Diskus 50+250 x 4 60			28,28	

En direkte prissammenligning ved FEV_1<50 % af FDC produkter i behandlingen af KOL uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, holdbarhed og device vil være relevant i forhold til Bufomix Easyhaler idet dette produkt er det billigste alternativ. Bufomix Easyhaler er mellem 27 og 48 % billigere end Symbicort Turbuhaler/Forte ved FEV_1<50 %. For behandling af patienter med en FEV_1<60% er AirFluSal Forspiro det billigste valg. Kun Seretide Diskus og AirFluSal Forspiro har indikation til patienter med en FEV_1<60 %, hvilket indikerer, at de er beregnet for patienter, der har en mindre fremskreden KOL sammenlignet med Symbicort Turbuhaler og derfor har de en anden position i behandlings algoritmen. Der kan argumenteres for, at Seretide Diskus og AirFluSal Forspiro også kan anvendes ved sværere stadier af KOL, og derfor ville Bufomix Easyhaler også være en relevant comparator for patienter der bruger Seretide Diskus og AirFluSal Forspiro.

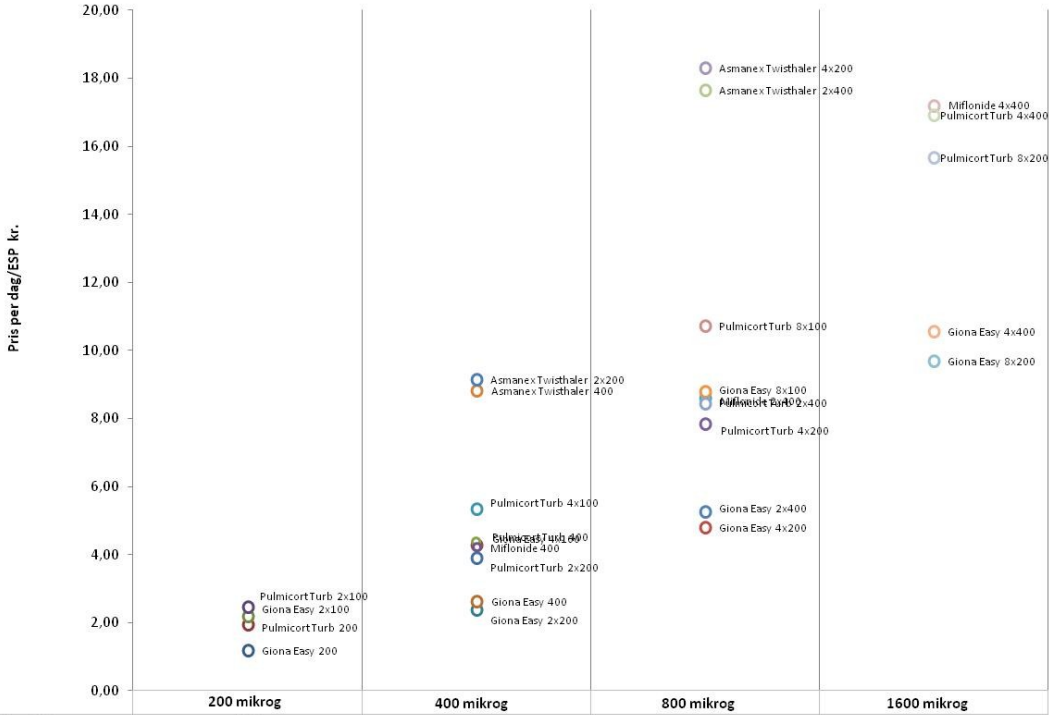
KOL LAMA FEV1< 65 %

AstraZeneca har ikke produkter i dette segment.

2.1.4 ICS til behandling af astma

Der anvendes forskellige cortecosteroider og med forskellig anti-inflammatorisk effekt og bivirkningsprofil. Det er derfor vigtigt, at der anvendes ekvivalente doser i sammenligningen indenfor denne produktklasse. Det kliniske udbytte er også afhængig af lungedeponering og den leverede partikel dosis fra de forskellige inhalatorer, hvilket gør direkte sammenligninger kompliceret.

Figur 4 Sammenligning af priser på ICS produkter indeholdende budesonid eller mometason til astma



	200 mikrog	400 mikrog	800 mikrog	1600 mikrog
Giona Easy 200	1,20 Laveste pris			
Pulmicort Turb 200	1,96			
Giona Easy 2x100	2,20			
Pulmicort Turb 2x100	2,48			
Giona Easy 2x200		2,40 Laveste pris		
Giona Easy 400		2,64		
Pulmicort Turb 2x200		3,92		
Miflonide 400		4,30		
Giona Easy 4x100		4,38		
Pulmicort Turb 400		4,23		
Pulmicort Turb 4x100		5,36		
Asmanex Twisthaler 400		8,83		
Asmanex Twisthaler 2x200		9,16		
Giona Easy 4x200			4,80 Laveste pris	
Giona Easy 2x400			5,28	
Pulmicort Turb 4x200			7,84	
Miflonide 2x400			8,61	
Giona Easy 8x100			8,80	
Pulmicort Turb 2x400			8,46	
Pulmicort Turb 8x100			10,72	
Asmanex Twisthaler 2x400			17,66	
Asmanex Twisthaler 4x200			18,32	
Giona Easy 8x200				9,69 Loveste pris
Giona Easy 4x400				10,56
Pulmicort Turb 8x200				15,68
Miflonide 4x400				17,21
Pulmicort Turb 4x400				16,92

En direkte prissammenligning af ICS produkter uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, holdbarhed og device vil være relevant i forhold til Giona Easyhaler**.** Dette produkt er det billigste alternativ. Forskellen i pris for en daglig behandling med forskellige rekommanderede doser af Pulmicort/Spirocort og Giona Easyhaler viser, at Giona Easyhaler er ca. 39 % billigere.

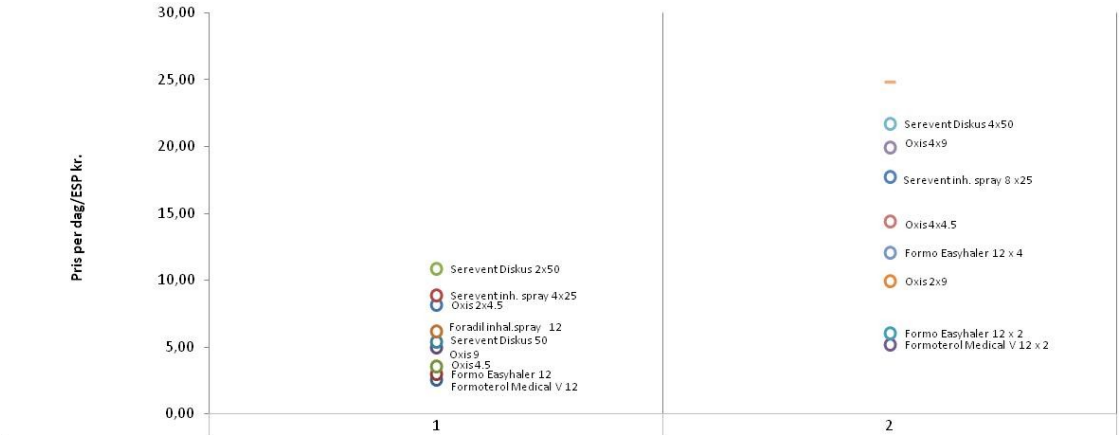
2.1.5 Korttidsvirkene beta-2-agonister (SABA) til symptomlindring i astma og KOL

SABA anvendes til symptomlindring og som anfaldsmedicin. Det er svært, at udregne de direkte medicin udgifter (f.eks. et årsforbrug) idet nøjagtig dosering og hyppighed er usikker. Desuden bør det indgå, at nogle pakninger har kort udløb efter åbning og muligvis skal kasseres selvom der er doser tilbage. I SABA gruppen er der er tale om forskellige virksomme stoffer som både administreres via tørstofinhalatorer og spray hvilket gør en sammenligning er kompliceret.

2.1.6 Langtidsvirkende beta-2-agonister til vedligeholdelse og symptomatisk lindring ved beh. af astma og KOL

2.1.7 Astma

Figur 5 Sammenligning af medicinudgifter. LABA i astma behandling.

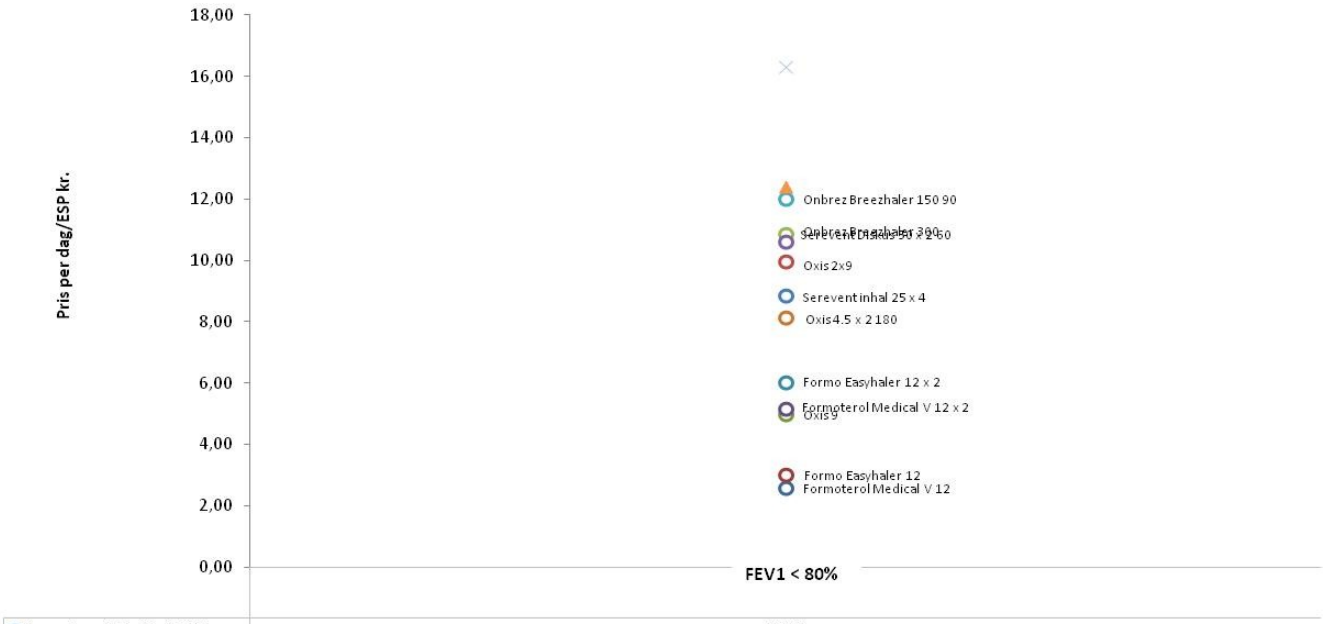


	1	2
Formoterol Medical V 12	2,59 Laveste pris	
Formo Easyhaler 12	3,02	
Oxis 4.5	3,61	
Oxis 9	4,99	
Serevent Diskus 50	5,43	
Foradil inhal.spray 12	6,21	
Oxis 2x4.5	8,16	
Serevent inh. spray 4x25	8,88	
Serevent Diskus 2x50	10,86	
Formoterol Medical V 12 x 2		5,18 Laveste pris
Formo Easyhaler 12 x 2		6,04
Oxis 2x9		9,98
Formo Easyhaler 12 x 4		12,08
Oxis 4x4.5		14,44
Serevent inh. spray 8 x25		17,76
Oxis 4x9		19,96
Serevent Diskus 4x50		21,72
Foradil inhal spray 12 x 4		24,84

En direkte prissammenligning uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, holdbarhed og device vil være relevant i forhold til Formoterol "Medical V" ved trin 3 og 4 idet dette produkt er det billigste produkt. Dette firma/produkt opgiver ikke salgstal via DLI og vi har valgt i stedet at angive Formo Easyhaler som billigest alternativ.

2.1.8 KOL

Figur 6 Sammenligning af medicin udgifter per dag LABA til KOL



Formoterol Medical V 12	2,59 Laveste pris
Formo Easyhaler 12	3,02
Oxis 9	4,99
Formoterol Medical V 12 x 2	5,18
Formo Easyhaler 12 x 2	6,04
Oxis 4.5 x 2 180	8,16
Serevent inhal 25 x 4	8,88
Oxis 2x9	9,98
Serevent Diskus 50 x 2 60	10,86
Onbrez Breezhaler 300	10,61
Onbrez Breezhaler 150 90	12,01
Foradil inhal.spray 12 x 2 100	12,42
Oxis 4.5 x 4 180	16,32

En direkte prissammenligning uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicinsk dokumentation, holdbarhed og device vil være relevant i forhold til Formoterol "Medical V" ved trin 3 og 4 idet dette produkt er det billigste alternativ. Dette Firma/produkt opgiver ikke salgstal via DLI og vi har valgt i stedet at angive Formo Easyhaler som billigest alternativ.

2.1.9 Sammenfatning af afsnittet ved direkte pris sammenligningen uden hensyntagen til forskelle i indikationer, medicisk dokumentation og devices mm.:

Astma:

- Gruppen af FDC som indeholder inhalaleret corticosteroid og langtidsvirkendende beta-2-agonister; salmeterol og flutikason, formoterol og budesonid/beklometason/flutikason. I denne gruppe er det relevant, at sammenligne de øvrige produkter med Bufomix(formoterol/budesonid) for astma patienter **over 12 år**
- Ved astma hos børn **under 12 år** er Symbicort Mite relevant, at sammenligne med
- For gruppen af ICS præparater til vedligeholdelses behandling af astma; beklometason, budesonid, fluticason, mometasonfuroat og ciklesonid, er det relevant af sammenligne med Giona Easyhaler
- Korttidsvirkende selektive beta-2-agonister til behandling af akutte astma exacabationer. Prisfastsætning er kompliceret for hvert enkelt lægemiddel i gruppen pga. forskellige doser, formuleringer og holdbarhed. De udgør selvstændigt en mindre del af de samlede udgifter indenfor R03 men spiller en rolle i den samlede FDC behandling.
- I gruppen af langtidsvirkendende beta-2-agonister; salmeterol, formoterol og indakaterol, er det relevant at sammenligne med Formo Easyhaler

KOL:

- Gruppen af FDC som indeholder inhalaleret corticosteroid og langtidsvirkendende beta-2-agonister; salmeterol og flutikason, formoterol og budesonid/beklometason/fluticason. I denne gruppe er det relevant, at sammenligne de øvrige produkter med Bufomix(formoterol/budesonid)
- Korttidsvirkende selektive beta-2-agonister. Prisfastsætning er kompliceret for hvert enkelt lægemiddel i gruppen pga. forskellige doser, formuleringer og holdbarhed. De udgør selvstændigt en mindre del af de samlede udgifter indenfor R03
- I gruppen af langtidsvirkendende beta-2-agonister; salmeterol, formoterol og indakaterol, er det relevant at sammenligne med Formo Easyhaler ved FEV_1<80 %

3. Symbicort Turbuhaler i behandling af astma og KOL

I afsnit 2 blev det konkluderet at Bufomix Easyhaler i en direkte prissammenligning var den billigste løsning til astma over 12 år samt KOL. Selvom de to produkter indeholder de samme aktive substanser (budesonid/formoterol) er der vigtige forskelle som vi vil fremhæve nedenfor.

- Symbicort Turbuhaler har i modsætning til Bufomix Easyhaler indikationen Symbicort Turbuhaler Maintenance and Reliever Therapy (SMART)
- Symbicort Turbuhaler/Mite har indikation fra 6 år og opefter hvorimod Bufomix frarådes til børn under 12 år
- Symbicort SMART er anbefalet af internationale astma guidelines (http://www.ginasthma.org/)
- Den kliniske evidens på Symbicort Turbuhaler er signifikant, Det er blevet undersøgt i 38 kliniske studer (herudover, 3 studier som stadig rekrutterer)
- Ca. 90.000 patienter i Danmark anvender Symbicort(Medstat 2013)
- Symbicort har væsentlig bedre holdbarhed uåbnet og er mindre følsom overfor fugt. Bufomix er kun holdbar i 4 måneder efter åbning og det kan medføre, at der ved anvendelse af 200 doser pakningen skal kasseres doser hvis Bufomix anvendes p.n. eller hvis patienten ikke er kompliante(en fordyrelse)
- Opbygningen af Turbuhaleren medfører, at der ikke er risiko for overdosering
- Hvis der med Easyhaleren udløses mere end en dosis ad gangen uden at inhalere pulveret skal patienten instrueres i at banke mundstykket ned i bordpladen eller i håndfladen for at tømme mundstykket for pulver og herefter starte doseringsproceduren igen

Tabel 2 Forskelle mellem Symbicort Turbuhaler og Bufomix Easyhaler

Parameter	***Symbicort Turbuhaler***	***Bufomix Easyhaler***
Godkendt fra/alder	Fra 6 år og opefter[1] (Symbicort Mite)	Fra 12 år og opefter[2]
Doser/pakninger	3 (Symbicort, Symbicort Forte, Symbicort Mite)[1]	2 (160/4,5 µg og 320/9 µg)[2]
Symbicort Main & Reliever Indication (SMART)	Ja[1]	Nej[2]
Holdbarhed & opbevaring	2 år, < +30 °C[1]	Åbnet folie: 4 måneder Uåbnet: 2 år < +25 °C[2]
Lactose monohydrate/inhalation	491/730/810 µg per inhalation[1]	3800/7600 µg per inhalation[2]
Max. inhalationer/dag	Op til 12[1]	Op til 8[2]
Antal kliniske afprøvninger	38 (+ 3 som stadig inkluderer)[3]	0[3]
Antal patienter DK	ca. 90.000[4]	0[4]
Instruktion vedr. inhalation	Åben, aktivér, inhaler[1]	Åben, ryst & aktiver før hver inhalation[2]
Instruktion ved dobbelt aktivering	Ingen. Giver kun en dosis[1]	Aktiver aldrig mere end engang uden ihalation. Skulle dette ske bank da mundstykket let på en bordplade eller håndfladen for at fjerne pulveret[2]

[1] *Symbicort produktresume*

[2] *Bufomix Easyhaler produktresume*

[3] *clinicaltrials.gov, 2014-05-22*

[4] *Medstat 2013*

Som angivet i tabel 2, er der flere vigtige forskelle mellem Symbicort Turbuhaler og Bufomix Easyhaler til behandlingen af astma. En vigtig forskel er det godkendte behandlingsregime.

På nuværende tidspunkt er der to forskellige godkendte muligheder for kombinationsbehandling til vedligeholdelsesbehandlingen af astma:

- *Vedligeholdesesbehandling* (f.eks. bud/form kombinationsbehandling *b.i.d.* + *SABA* efter behov ved symptomer)
- *Vedligeholdelses-* og *behovsbehandling* (f.eks. bud/form b.i.d. og bud/form efter behov ved symptomer).

Symbicort Turbuhaler er godkendt til begge behandlinger mens Bufomix Easyhaler kun er godkendt til vedligeholdelsesbehandling.

Det er vigtigt, at gøre opmærksom, at AstraZeneca i Danmark har patent på SMART behandlingsprincip med budesonide/formoterol ved astma behandling(vedligeholdelses og symptom lindring). Patentet er validt indtil 2019 og blev godkendt i oktober 2006.

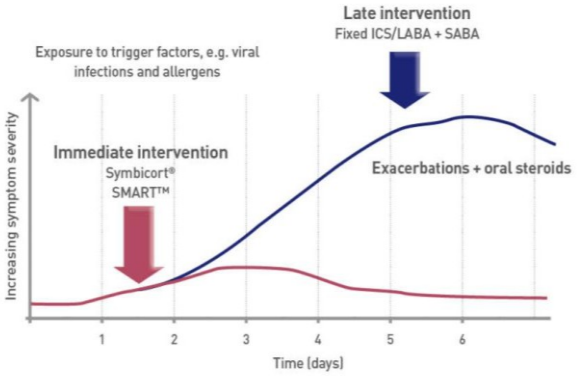
4. SMART vs. kombinationsbeh. budesonid/formoterol

4.1 Det videnskabelige rationale for Symbicort Turbuhaler SMART regimet

Astma patienter, som er i behandling med vedligeholdelses kombinationsbehandling med ICS/LABA, vil måske stadig have en utilstrækkelig astmakontrol. I et studie af Partridge et al, viste resultaterne, at 51 % af 3415 patienter var dårligt kontrolleret og at patienterne genkender forværret astmakontrol, hvilket resulterer i, at de justerer deres medicin i de perioder med forværring. Imidlertid vil den gennemsnitlige dosis af vedligeholdelsesbehandlingen blive justeret utilstrækkeligt eller for sent, hvilket medfører øget brug af SABA. Forbruget af SABA er en markør for øget risiko, hvilket betyder manglende evne til at forebygge tab af astmakontrol og indikere risiko for eksacerbationer (Partridge et al. BMC Pulm.Med. 2006 Jun 13;6:13).

Figur 8 viser forskellen ved symptom intensitet mellem kombinationsbehandlingen med ICS/LABA, som vedligeholdelsesbehandling samt SABA ved behov og Symbicort SMART behandling.

Figur 8 Sygdomsintensitet mellem behandling med kombinationsbehandlingen ISC/LABA som vedligeholdelsesbehandling samt SABA ved behov og Symbicort SMART regimet



4.1.1 SMART er en anbefalet behandling

De seneste GINA guidelines anerkender, at SMART behandlingen signifikant reducerer eksacerbationer og giver lignende niveau af astmakontrol ved relative små doser af ICS sammenlignet med faste kombinationer af ICS/LABA, som vedligeholdelsesbehandling med SABA som tillægsbehandling.

Ligeledes har Symbicort SMART behandlingsprincippet har været en rekommanderet behandling i de svenske guidelines siden 2007.

4.2 Klinisk Evidens for SMART

Flere randomiserede studier har undersøgt den kliniske effekt af SMART behandslingspricippet sammenlignet med andre behandlingsregimer med FDC + SABA som behovsmedicin (f.eks. SMILE, STAY og COMPASS).

Hovedkonklusionen fra disse studier er konsistent; med SMART behandlingsprincip opnår man bedre astma kontrol og signifikant reduktion af svære astma exacerbationer. Se tabel 4

Tabel 3 The rate of severe exacerbations (Events/patient/year) for budesonide/formetorol + SABA vs. SMART

Reference	*Study*	*Severe exacerbations (Events/patient/year)*		*Risks of severe asthma exacerbation: Bud/form Maintenance + relief (SMART) vs. Bud/form + SABA)*	
		Bud/form + SABA	*Bud/form Maintenance + relief (SMART)*	*Bud/form Maintenance + relief (SMART)***	*Time to first exacerbation (95% CI)**
O´Byrne et al	STAY	0.68	0.36	0.53 (0.44, 0.65); p < 0.001	0.55 (0.44- 0.67) p <0.0001
Rabe et al	SMILE	0.37	0.19	0.52 (0.44–0.62); p < 0.0001	0.55 (0.45–0.68) p <0.0001
Kuna et al	COMPASS	0.16	0.12	0.72 (0.57–0.90);p = 0.0048	0.74; 95% (0.56–0.96) p = 0.026

***Comparisons of relative rates from a Poisson regression.*

**Treatment comparisons of hazard ratios from a Cox proportional hazards model of time to first severe exacerbation.*

4.3 Sundhedsøkonomisk Evidens for SMART

Cost-effectiveness analyser af Symbicort SMART i Danmark baseret på 5 Randomiserede kontrollerede undersøgelse (RTC).

I Danmark er sundhedsøkonomien ved Symbicort SMART, blevet vurderet ved cost-effectiveness analyser, baseret på STAY, SMILE, COSMOS, COMPASS og AHEAD studierne. I studierne blev Symbicort SMART sammenlignet med:

- Samme faste vedligeholdelses dosis af ICS/LABA kombinations behandling
- Højere fast vedligeholdelses dosis af ICS/LABA kombinations behandling eller
- Højere dosis af ICS

Det primære effekt parameter var undgåede svære exacerbationer per patient og i resultaterne af analyserne kiggede man både på effekten for sundhedsvæsenet og for samfundet..

Patienter behandlet med Symbicort SMART oplevede i alle sammenligninger signifikant færre svære exacerbationer per patient. Fra et samfundsmæssigt perspektiv var, Symbicort SMART en dominerende (mere effektiv til en lavere omkostning) behandlings mulighed, sammenlignet med højere dosis af ICS/LABA og højere dosis af ICS. Symbicort SMART var også en mere omkostnings effektiv behandling I 2 ud af 3 studier, sammenlignet med samme styrke af ICS/LABA.

Samlet viste analyserne at Symbicort SMART er en omkostningseffektiv behandling i Danmark (ref. Wickman et al. Clin.Respir.J. 2009 Jul;3(3):169-180.).

I tillæg til ovenstående sundhedsøkonomiske beregninger baseret på RCTs, er fire open-label studier blevet gennemført i Spanien, Belgien, Holland og Canada, hvor Symbicort SMART er blevet sammenlignet med conventional best practice (CBP)/standard behandling. De overordnede konklusioner fra disse studier var, at Symbicort SMART er mindst lige så effektivt som CBP, men på en lavere samlet steroid dosis og til en mindre eller i nogle tilfælde sammenlignelig omkostning.

Resultaterne af alle ovenstående studier, kan inddrages, når der skal diskuteres cost-effectiveness mellem Symbicort Turbuhaler og Bufomix Easyhaler.

Bufomix Easyhaler er ikke godkendt til SMART behandlingsprincip og har ikke denne indikation, derfor kan der argumenteres for, at Bufomix easyhaler er at sammenligne med behandlingsarmen med

Symbicort Turbuhaler i fast dosering + SABA som behovsmedicin, som i ovenstående studier. Hvis der med udgangspunkt i resultaterne fra SHARE (7) studiet, tilføjes Bufomix Easyhaler priser til det faste dosis + SABA regime, i stedet for Symbicort turbuhaler priser, får man resultaterne, der kan ses i nedenstående tabeller.

Bemærk, at eftersom Bufomix Easyhaler ikke findes i den lave børnestyrke (80/4,5), er priserne for Symbicort Mite 80/4,5 mcg Turbuhaler anvendt.

Tabel 4 Antallet af patienter per behandling og årsfaktor

	SMART	*2 x 2*	*Free combination ics/lama*
Number of patients	821	412	404
Year factor	1,031411	1,0343	1,029068

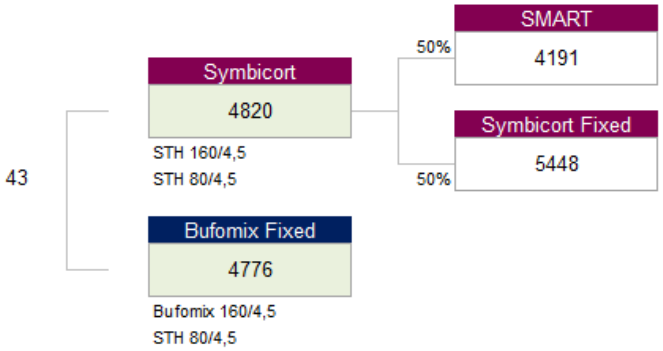
Tabel 5 Ressource forbrug og omkostninger forbundet med Symbicort Turbuhaler SMART og budesonide/formotorol 2x2 plus SABA

	Unit cost, DKK	Number of units		Cost per patient and year	
		SMART	2*2 + SABA	SMART	2 x 2 + SABA
Bricanyl 0.25	0,77	0	60400	0	117
Bricanyl 0.5	0,87	600	81600	1	178
Oxis 4.5	3,67	540	240	2	2
Oxis 9.0	5,07	0	420	0	5
Pulmicort 100	1,24	0	0	0	0
Pulmicort 200	2,06	1600	2200	4	11
Pulmicort 400	4,47	600	800	3	9
Symbicort 160/Bufomix 160	3,76	417600	247440	1973	1664
Symbicort Mite	4,34	364440	240480	1988	2621
Symbicort Forte		0	0	0	
Total asthma medication				**3972**	**4608**
Difference				**-636**	
Hospitalisation	4846	9	0	53	0
Unplanned/emergency visits	196	228	139	55	66
Visit to primary care physician	196	316	153	76	72
Visit to primary care nurse	196	74	25	18	12
Telephone contact with physician	45	226	126	13	14
Telephone contact with nurse	45	95	45	5	5
Direct non-medication costs				**220**	**169**
Difference				**51**	
Total direct costs				**4191**	**4776**
Difference				**-585**	

Omkostningen for astma medicin er forventet, at være mindre for patienter behandlet med Symbicort SMART(-636 DKK). Tilføjelse af direkte ikke medicinske omkostninger vil udligne forskellen, pga. en anelse højere ikke-medicinske omkostninger for Symbicort Turbuhaler SMART patienter. Til gengæld er de totale direkte omkostninger forventet, at være lavere for Symbicort Turbuhaler SMART patienter (-585 DKK).

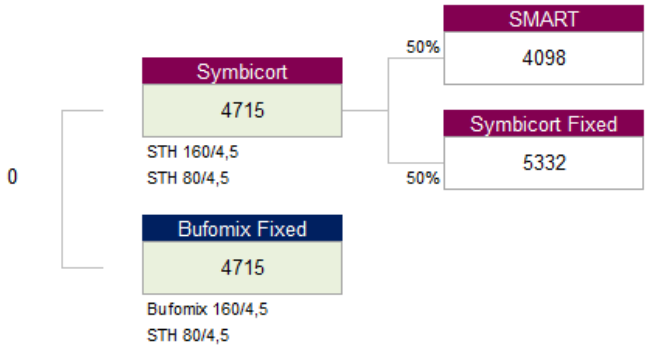
Selvom SMART er et international anerkendt og rekommanderet behandlingsprincip, vil det ikke være alle Symbicort Turbuhaler patienter der, af forskellige årsager, vil være egnede. Så hvis det antages at kun 50 % af alle patienter bliver behandlet med Symbicort SMART og de resterende 50 % med Symbicort i fast dosis + SABA, så er de forventede omkostninger for Symbicort Turbuhaler patienter højere.

Figur 9 Vægtede omkostninger for Symbicort Turbuhaler



De totale direkte omkostninger for Symbicort Turbuhaler regimet er højere pga. lavere Bufomix Easyhaler priser. Ved at sænke prisen på Symbicort Turbuhaler produkterne, kan en break even omkostning udregnes, hvor omkostningen for de to behandlingsstrategier er den samme. En prisnedsættelse på 2,4 % for Symbicort Turbuhaler(A-pris) resulterer i nedenstående

Figur 10 Forventede omkostninger for Symbicort Turbuhaler og Bufomix Easyhaler med en 2,4 % pris reduktion på Symbicort Turbuhaler



Når Symbicort Turbuhaler SMART behandling sammenlignes med behandling med Bufomix Easyhaler vil vi argumentere for, at SMART behandlingsprincippet er et omkostningsbesparende alternativ.

Med en antagelse om at ca. 50 % af alle astma patienter på en Symbicort Turbuhaler, bliver behandlet med SMART, og en samtidig prisnedsættelse på 2,4 % (tabel 6) for Symbicort Turbuhaler, vil alle Symbicort Turbuhaler behandlingsprincipper kunne betragtes som omkostningsneutrale sammenlignet med Bufomix Easyhaler (Medicinpriser pr. 01.08-2014. www.medicinpriser.dk)

Tabel 6 Medicin priser pr 01.08-2014: www. Medicinpriser.dk

Produktnavn	*Styrke*	*Antal doser*	*ESP*	*ESP/enhed*
Bricanyl Turbuhaler	0,5 mg/dos	200	173,50	0,87
Bricanyl Turbuhaler	0,25 mg/dos	200	153,80	0,77
Oxis Turbuhaler	4,5 mcg/dos	180	660,00	3,67
Oxis Turbuhaler	9 mcg/dos	180	912,00	5,07
Pulmicort Turbuhaler	100 mcg/dos	200	248,00	1,24
Pulmicort Turbuhaler	200 mcg/dos	200	412,55	2,06
Pulmicort Turbuhaler	400 mcg/dos	100	447,00	4,47
Symbicort Mite Turbuhaler	80 mcg/4,5 mcg	120	521,00	4,24
Assieme Turbohaler	160 mcg/4,5 mcg	360	1354,00	3,67
Bufomix Easyhaler	160 mcg/4,5 mcg	360	964,55	2,68

5. Spirocort/Pulmicort (ICS) til behandling af astma

I afsnit 4.2 blev det konkluderet at Giona Easyhaler 200 µg/400 µg er de mest relevante produkt, at sammenligne Spirocort/Pulmicort Turbuhaler 200 µg/400µg med.

Det er også vigtigt at fremhæve forskellen mellem de forskellige substanser indenfor området af ICS da de har en betydning på den overordnede konklusion for denne gruppe.

- Budesonide har signifikant mindre systemisk ophobning sammenlignet med den særdeles lipofile ICS's
- Spirocort Turbuhaler og Giona Easyhaler indeholder den samme substans, men afgives via forskellige inhalatorer. Forskellen mellem produkterne er derfor relateret til inhalatorerne
- På grund af det korte udløb på 6 måneder på åbnet Giona Easyhler kan kassation ved 1x1 dosering og/eller manglende kompliance forekomme (en fordyrelse).
- Designet på Turbuhaleren medfører at der ikke er risiko for overdosering.
- Hvis der med Easyhaleren udløses mere end en dosis ad gangen uden at inhalere pulveret skal patienten instrueres i at banke mundstykket ned i bordpladen eller i håndfladen for at tømme mundstykket for pulver og herefter starte doseringsproceduren igen

ICS er hjørnestenen i den anti-inflammatioriske behandling af patienter med astma. Spirocort Turbuhaler indeholder ICS budesonide, og har indikation til behandlingen af astma fra trin 2 og kan kombineres med forskellige bronkoudvidende stoffer så som SABA eller LABA. Afhængig af den daglige dosis, så kan Spirocort Turbohaler doseres to gange dagligt eller en gang dagligt. For voksne og børn fra 6 års alderen kan Spirocort Turbohaler 200 µg til 400 µg doseres en gang dagligt på grund af de pharmakodynamiske og pharmakokinetiske egenskaber.

6. Bricanyl til symptomatisk lindring af astma og KOL

Det er svært at udregne de direkte medicin udgifter (f.eks. et årsforbrug) idet nøjagtig dosering og hyppighed er usikker. De udgør selvstændigt en mindre del af de samlede udgifter indenfor R03 men spiller en rolle i den samlede FDC behandling.

- Bricanyl Turbuhaler og andre Bricanyl formuleringer er de eneste produkter på markedet som indeholder terbutalin som virksomt stof
- I gruppen af SABA er der tale om forskellige virksomme stoffer og administration via både tørstofinhalatorer og spray hvilket sammenlagt gør at en direkte sammenligning er kompliceret
- En af definitionerne på astma kontrol er et forbrug af anfaldsmedicin ≤ 2 gange om ugen. Hos velkontrollerede patienter vil nogle pakninger f.eks. Easyhaleren i 200 doser, som kun har en holdbarhed på 6 måneder efter anbrud udløbe med en væsentlig del af doserne tilbage
- Designet på Turbuhaleren medfører, at der ikke er risiko for overdosering

7. Oxis Turbuhaler til symptomatisk behandling af astma og KOL

I kapitel 2 var Formo Easyhaler det billigste LABA produkter til symptomatisk behandling af astma og KOL i en direkte prissammenligning.

- Formoterol er i modsætning til salmeterol en mindre lipofil bronkodilator og med en hurtig indsættende virkning men med samme varighed af effekten
- Formo Easyhaler har kun en holdbarhed på 4 måneder efter åbning
- Designet på Turbuhaleren medfører at der ikke er risiko for overdosering

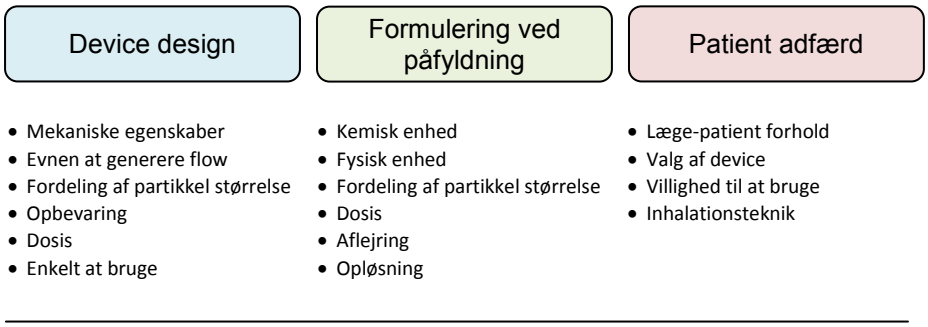
  Hvis der med Easyhaleren udløses mere end en dosis ad gangen uden at inhalere pulveret skal patienten instrueres i at banke mundstykket ned i bordpladen eller i håndfladen for at tømme mundstykket for pulver og herefter starte doseringsproceduren igen

8. Inhalations devices

- Turbuhaleren er et inhalationsdevice som er tilgængelig på alle behandlingstrin i de danske rekommandationer (Ref for Danske Guidelines) for astma og alle sværhedsgrader af KOL
- En Turbuhaler har en indbygget fugtighedsbeskyttelse som beskytter Turbohaleren mod fugt og giver den en lang opbevaringstid efter at patienten er begyndt at bruge produktet
- I forhold til patientpræferencer så er det vist, at patienter foretrækker Turbuhaler frem for Diskus og pMDIs
- Konstruktionen af Turbuhaleren gør, at der ikke er risiko for overdosering

Flere parametre er vigtige for effekt og sikkerhed af de inhalerede produkter i astma og KOL. Ud over selve indholdsstoffet, er både formuleringen af de inhalerede indholdsstoffer og inhalationsdevice kritiske for produktets ydeevne. Afmålte dosis inhalatorer med og uden tryk, pulverinhalatorer (DPI) og forstøvere har forskelligt flow-afhængige af lungeaflejringsmønstre. Håndtering af disse devices, og patient præferencer er forskellige. Der er også forskel indenfor den same type af inhalations devices. Figur 3 viser kompleksiteten i at vælge inhalator device og det flerdimensionale valg som sundhedspersonalet skal foretage når der skal udskrives medicin til astma og KOL.

Figur 11 Forskelle mellem inhalations devices (Price et al. Int.J.Clin.Pract. 2005 Dec; Supplement(149):3-6.)



8.1 Skift af inhalationsdevice

Årssagssammenhængen mellem skift og lav astmakontrol var vist i et retrospektivt parret kohorte studie (Thomas M, Int.J.Clin.Pract.Suppl. 2005 Dec;(149):33-35). Patienter hvis ICS device var skiftet var individuelt parret med patienter med det samme ICS device, som ikke var skiftet. Resultatet viste, at patienter i den skiftede kohorte var mere sandsynlig til at bruge SABA, en markør for nedsat astmakontrol. Den samlede sandsynlighed for mislykket behandling blandt den skiftede kohorte var betydelig højere end for de der blev på de samme devices (odds ratio: 1.92; 95 % konfidence interval: 1.47, 2.56; $p < 0.001$).

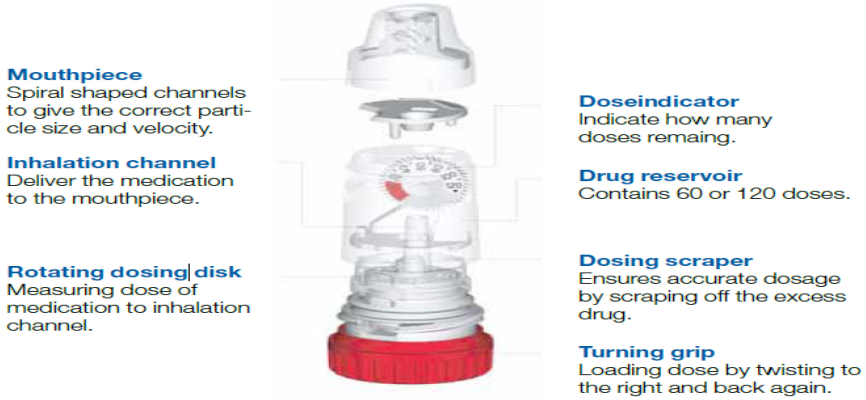
Sammenhænget mellem skift af inhalator og nedsat astmakontrol er også blevet anerkendt af ERS/ISAM arbejdsgruppen. Deres rapport konkluderer, at patienter som udskrives med et ukendt device, hvor de har modtaget utilstrækkelig uddannelse, oplever en risiko for dårlig inhalationsteknik og nedsat adhærence, hvilket vil resultere i utilstrækkelig dosering, nedsat lægemiddelafgivelse til lungerne og tab af sygdomskontrol. Anbefalingen er, at når patienter er trygge ved en inhaler, så skal de ikke skifte til et nyt device uden at der følger træning i, hvordan man skal bruge devicet ordentligt. Før der indledes et skift af inhaler device, skal den mulige omkostning i sundhedsvæsenet, ressourceudnyttelse og bivirkninger ved astmakontrol opvejes, overfor besparelser ved at skifte til et billigere inhalations device.

Dokumentation på skift af inhalations device, findes bl.a. fra tilskudsændringerne på Island. Som et resultat af tilskudsændringerne ophørte tilskuddet til FDC ICS/LABA kombinationer, hvilket indebar et tvunget skift af inhalere for astma og KOL patienter. Konsekvensen af denne praksisændring blev undersøgt i et befolkningsbaseret, retrospektivt observationsregister studie (Bjornsdottir US ATS 2013). Reduktionen i antallet af recepter, for faste kombinationer efter tilskudsændringen blev associeret med forværrelsen af sygdomskontrollen hos tidligere velkontrollerede patienter, som vist ved en betydelig stigning i udleveringen af antallet af ICS og SABA og en stigning af konsultationer hos sundhedssektoren. Den største kliniske virkning blev observeret hos en subgruppe af helt adhærente patienter.

8.2 Formulering og design

Turbuhaler (figur 12) er en hårdfør konstrueret pulverinhalator (DPI) og er nem at bruge. Det er en ånde aktiveret, multidosis pulverinhalator der virker ved 3 simple trin. Drej, klik og inhaler princippet. Turbohalere indeholder også en dosistæller, som informerer om, hvor mange doser der er tilbage i devicet, og dermed indikerer hvornår det er tid til at forny recepten.
Efter at have drejet bundstykket frem og tilbage vil doseringsskiven afmåle en dosis af lægemidlet. "Klik'et" indikere at Turbuhaleren er blevet korrekt klargjort. Medicinen falder ned på den roterende doseringsskive. Tre skrabere ovenover doseringsskiven afretter medicinen, på samme måde som man afretter en måleske. Det sikre en ensartet dosering fra dosis til dosis. I tillæg har Turbohaleren en sikkerhedsforanstaltning, som kun tillader enkelt dosering fra gang til gang.

Figur 12 Konstruktionen i Symbicort Turbuhaler



Det er blevet påvist, at de fleste voksne og børn med stabil astma er i stand til at producere inspiratorisk flow gennem en Turbuhaler med 30 L/min eller mere (Engel T, Br.J.Clin.Pharmacol. 1992 Apr;33(4):439-444). Desuden kan både voksne og børn med akut astma (Pedersen S, Arch.Dis.Child. 1990 Mar;65(3):308-31037) og patienter med alvorlig KOL (Dewar MH, Respir.Med. 1999 May;93(5):342-344.) producere inspiratorisk flow hastigheder på ≥ 30 L/min gennem Turbuhaleren. Dette viser at Turbuhaleren kan bruges effektivt af hovedparten af patienter med astma eller KOL, inklusiv børn, voksne og ældre og med forskellige grader af luftvejsobstruktion.

8.3 Holdbarhed, fugt følsomhed og risiko for dobbelt dosering

Når en inhaler bliver eksponeret for fugtig luft, kan der komme fugt ind i blisterdosen eller ind i lægemiddelreservoiret i cylinderen og medicinens effekt kan blive reduceret. Dette er årsagen til forskelle i holdbarhed mellem de forskellige DPI'er, efter at den beskyttende foliepose er fjernet fra inhalatoren.

Holdbarheden af indholdsstofferne afhænger af og varierer mellem de forskellige inhalatorer, og dermed også risikoen for kliniske konsekvenser. Holdbarheden er en vigtig forskel mellem Symbicort turbuhaler og Bufomix Easyhaler.

Bufomix Easyhaler er sensitiv for fugt. Når man køber inhalatoren er den beskyttet af en aluminium foliepakning, og når den fugt beskyttende foliepakning fjernes, skal inhalatoren opbevares beskyttet fra fugt. Efter åbning af foliepakningen, er holdbarheden på Easyhaleren mindre end 4 mdr. Hvis den bliver opbevaret i tørre omgivelser under 25ºC.

Til sammenligning er holdbarheden for Symbicort Turbuhaler 2 år (opbevaret under 30 °C), uanset om den er i brug eller ej. Turbuhaleren har en indbygget fugtbeskytter og er blevet testet i fugtige omgivelser (75 % relative fugtighed). (ref. Borgström et al. 2005, J.Aerosol Med. 2005 Fall;18(3):304-310) og såvel den afleverede dosis, som dosis af den af de fine partikler, forblev uændret efter 3 måneders opbevaring i fugtigt miljø.

Endvidere skal patienter behandlet med Bufomix Easyhaler ryste inhalatoren før hver aktivering og inhalation, ellers kan det resultere i enten overdosering eller underdosering for patienten. I tillæg hertil vil en utilsigtet aktivering af Easyhaleren, uden inhalation af pulveret, resultere i en overdosering. Dette er ikke tilfældet for Symbicort Turbuhaler.

Både holdbarheden og fugtmodstanden af en inhalator er vigtige for at sikre sig den optimale præstation af inhaleren, da tilstrækkelig lægemiddel levering kun kan garanteres indtil udløbsdatoen på inhaleren og hvis inhalatoren er brugt og opbevaret korrekt.

Imidlertid så opbevarer patienter ofte deres inhalatorer i omgivelser, som kan udsætte inhalatoren for fugt. Et studie af Lööf et al viste at fugt i inhalator tørremidlet efter brug, indikerer opbevaring i fugtige omgivelser (ref: T. Loof, Journal of aerosol medicine & pulmonary drug delivery 2008 Dec;21(4):381-388).

8.4 Patienters præference for device

Sammenligninger af patienters præferencer for device, er blevet foretaget mellem Turbuhaler, Diskus og spray (pMDI). Det er blevet vist at patienter foretrækker Turbohaler overfor Diskus (ref: van Spiegel et al.Br J Clin Res 1997;8:33-33-45.) og pMDI (MJ Welch et al. Journal of Aerosol Medicine 2004;17(2):129-139.) Sammenlignet med inhalationsaerosoler, er Turbohaleren brugervenlig idet den ikke kræver koordinering mellem inhalation og betjening.

9. Pris strukturer & sammenligninger inkl. parallelimport

Ved prissammenligninger på ESP niveau er det vigtigt, at bestemme prisforskellen ud fra den til enhver tid gældende A-pris. Ud af den totale omsætning af f.eks. Symbicort turbuhaler produkterne leverer AstraZeneca Danmark kun ca. 1 % af den totale mængde solgt via apoteker og sygehusapoteker. Resten leveres af skiftende parallelimportører afhængig af den gældende A-pris. Da leverandørerne har mulighed for, at ændre prisen hver 14. dag er der store udsving i den reelle pris afhængig af konkurrencen mellem især parallelimportørerne og deres evne til at levere. To eksempler fra erhvervspriser.dk som viser at der kan være op til 25 % forskel mellem A (parallelimport) og C – pris (AstraZeneca Danmark) for den samme pakning:

Tabel 7 A og C – priser. Medicin priser pr. 01.08.2014: www.Medicinpriser.dk

Pakning	Varenummer	Styker	Antal	Virksomt stof	Firma	ATC	Pris per enhed	Pris niveau	ESP/kr.
Symbicort Turbuhaler	003310	4,5 + 160	120 doser	Formoterol/budesonid	AstraZeneca	R03AK07	5,42	C-pris	650,00
Symbicort Turbuhaler	509969	4,5 + 160	120 doser	Formoterol/budesonid	2Care4	R03AK07	3,67	A-pris	455,00
Spirocort Turbuhaler	464933	200 mikg	200 doser	Budesonid	AstraZeneca	R03BA02	2,40	C-pris	479,10
Pulmicort Turbuhaler	516965	200 mikg	200 doser	Budesonid	Orifarm	R03BA02	2,10	A-pris	391,00

Prisforskellen på f.eks. Symbicort produkterne er over årene blevet signifikant i Europa. Det betyder, her og nu, at der selv ved yderligere reduktion af Symbicort prisen i Danmark (ud over de 25 % nævnt ovenfor) stadig vil være belæg for at opretholde parallelimport og en endnu lavere A-pris.

10. Diskussion og konklusion

Som nævnt indledningsvis i sammenfatningen, mener AstraZeneca, at der såvel er et klinisk som et økonomisk rationale for, at opretholde tilskuddet til Turbuhaler produkt porteføljen.

Appendiks 1 AstraZeneca 6. august 2014	Bricanyl® Turbuhaler®	Bricanyl® Turbuhaler®	Buventol Easyhaler	Buventol Easyhaler	Pulmicort	Pulmicort	Pulmicort
Indholdsstof	terbutalin 0,25 µg	terbutalin 0,5 µg	salbutamol 100 µg	salbutamol 200 µg	budesonid 100 µg	budesonid 200 µg	Budesonid 400 µg
Lægemiddel type/klasse	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03BA Glukokortikoider	R03BA Glukokortikoider	R03BA Glukokortikoider
Indikationer	Astma børn	Astma	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma	Astma	Astma
Pakning/inhalator	Inhalator med 200 doser	Inhalator med 200 doser	Inhalator med 200 doser	Inhalator med 60 eller 200 doser	Inhalator med 200 doser	Inhalator med 200 doser	Inhalator med 100 doser
Godkendt fra	Fra 3 år forudsat at patienten kan inhalere med en turbuhaler.	Fra 3 år forudsat at patienten kan inhalere med en turbuhaler.	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år
Holdbarhed/opbevaring	Holdbarhed 2 år. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Ubrudte pakninger: 3 år. Ved brudt aluminiumfolie: 6 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ° C.	Ubrudte pakninger: 3 år. Ved brudt aluminiumfolie: 6 måneder. Må ikke opbevares ved temperatur over 25 ° C.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.
Pris	200 doser 153,80 DKK	200 doser 174,85 DKK	200 doser inhalator 79,80 DKK	1 x 60 doser 58,70 DKK 1 x 200 doser 144,45 DKK	1 x 267,00 DKK	1 x 391,00 DKK	1 x 100 doser 423,00
Kassationer pga udløb	0	0	En af definitionerne på astma kontrol er et forbrug af anfaldsmedicin ≤ 2 gange om ugen. Hos velkontrollerede patienter vil nogle pakninger f.eks. Easyhaleren i 200 doser,	En af definitionerne på astma kontrol er et forbrug af anfaldsmedicin ≤ 2 gange om ugen. Hos velkontrollerede patienter vil nogle pakninger f.eks. Easyhaleren i 200 doser, som kun har en holdbarhed på 6 måneder efter anbrud udløbe med en væsentlig del af doserne tilbage	0	0	0
Lunge deponering	Efter inhalation via Turbuhaler deponeres 20-30 % af optagen dosis i lungerne. Variationer mellen individer kan forekomme.	Efter inhalation via Turbuhaler deponeres 20-30 % af optagen dosis i lungerne. Variationer mellen individer kan forekomme.	ca. 30 % af den indgivne dosis når lungerne ved normal inhalation	ca. 30 % af den indgivne dosis når lungerne ved normal inhalation	Efter inhalation via Turbuhaler deponeres 25-30 % af optagen dosis i lungerne. Variationer mellen individer kan forekomme.	Efter inhalation via Turbuhaler deponeres 25-30 % af optagen dosis i lungerne. Variationer mellen individer kan forekomme.	Efter inhalation via Turbuhaler deponeres 25-30 % af optagen dosis i lungerne. Variationer mellen individer kan forekomme.

Appendiks 1 AstraZeneca 6. august 2014	Giona Easyhaler	Giona Easyhaler	Giona Easyhaler	Miflonide	Oxis	Oxis	Formo Easyhaler
Indholdsstof	budesonid 100 µg	budesonid 200 µg	Budesonid 400 µg	budesonid 400 µg	formoterol 4,5 µg	formoterol 9,0 µg	Formoterolfumerat 12 µg
Lægemiddel type/klasse	R03BA Glukokortikoider	R03BA Glukokortikoider	R03BA Glukokortikoider	R03BA Glukokortikoider	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel
Indikationer	Astma	Astma	Astma	Astma	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma/KOL
Pakning/inhalator	Inhalator med 200 doser	Inhalator med 200 doser	Inhalator med 2 x 100 doser	Inhalator med 60 doser	Inhalator med 60 doser	Inhalator med 60 doser	120 stk
Godkendt fra	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år
Holdbarhed/opbevaring	Opbevaringstid for produktet i yderpakning: 3 år. Opbevaring efter åbning af laminatposen: 6 måneder.Efter anbrud: Må ikke opbevares over 30 C og opbevares beskyttet mod fugt.	Opbevaringstid for produktet i yderpakning: 3 år. Opbevaring efter åbning af laminatposen: 6 måneder.Efter anbrud: Må ikke opbevares over 30 C og opbevares beskyttet mod fugt.	Opbevaringstid for produktet i yderpakning: 3 år. Opbevaring efter åbning af laminatposen: 6 måneder.Efter anbrud: Må ikke opbevares over 30 C og opbevares beskyttet mod fugt.	Holdbarhed 3 år. Må ikke opbevares over 25°C	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Opbevaringstid for produktet i yderpakning: 2 år. Opbevaring efter åbning af laminatposen: 4 måneder.Efter anbrud: Må ikke opbevares over 30 C og opbevares beskyttet mod fugt.
Pris	200 doser inhalator 219,25 DKK	200 doser inhalator 239,75 DKK	2 x 100 doser 527,35	60 doser 258,15 DKK	60 doser 244,65 DKK 3 x 60 doser 650,00 DKK	60 doser 316,95 DKK 3 x 60 doser 898,00 DKK	120 doser 361,90 DKK
Kassationer pga udløb	Kassation kan forekommer ved p.n anvendelse af 200 dosis beholder	Kassation kan forekommer ved p.n anvendelse af 200 dosis beholder	0	0	0	0	Kassation kan forekomme p.g.a kun 4 måneder udløb efter anbud
Lunge deponering	Hos astmatiker når ca. 15-25% af den inhalerede budesonid dosisn fra Easyhaler ned i lungerne.	Hos astmatiker når ca. 15-25% af den inhalerede budesonid dosis fra Easyhaler ned i lungerne.	Hos astmatiker når ca. 15-25% af den inhalerede budesonid dosis fra Easyhaler ned i lungerne.	Omkring 25-30 % af en enkelt dosis deponeres i lungerne	lungdeponering af formoterol, inhalerat via Turbuhaler, varierer mellan 28-49% af afgivet dosis	lungdeponering af formoterol, inhalerat via Turbuhaler, varierer mellan 28-49% af afgivet dosis	ingen oplysning

Appendiks 1 AstraZeneca 6. august 2014	Formoterol fumerat 2care4 12	Formotorol "Medical Valley"	Symbicort Mite	Symbicort	Symbicort Forte	Bufomix	Bufomix
Indholdsstof	Formoterolfumerat 12 µg	Formoterolfumerat 12 µg	formoterol 4,5 µg budesonid 80 µg	formoterol 4,5 µg budesonid 160 µg	formoterol 9 µg budesonid 320 µg	formoterol 4,5 µg budesonid 160 µg	formoterol 9 µg budesonid 320 µg
Lægemiddel type/klasse	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler
Indikationer	Bronkospasmer hos patienter med obstruktive bronkopneumonier	Bronkospasmer hos patienter med obstruktive bronkopneumonier	Astma (børn)	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma/KOL
Pakning/inhalator	60 eller 180 stk	60, 120 eller 180 stk	Inhalator med 120 doser	Inhalator med 60 eller 120 doser	Inhalator med 60 doser	Inhalator med 120 eller 360 doser	Inhalator med 60 eller 180 doser
Godkendt fra	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år	Fra 6 år. Symbicort Mite er tilgængelig for børn mellem 6-11 år)		Fra 12 år. Bufomix frarådes til børn under 12 år	Fra 12 år. Bufomix frarådes til børn under 12 år
Holdbarhed/opbevaring	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 25°C.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 25°C.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	I salgspakning: 2 år. Efter første anbrud af den laminerede pose: 4 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Beskyttes mod fugt.	I salgspakning: 2 år. Efter første anbrud af den laminerede pose: 4 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Beskyttes mod fugt.
Pris	60 stk 189,00 DKK 180 stk. 709,00 DKK	60 stk 155,45 DKK 120 stk 360,65 180 stk. 789,10 DKK	1 x 120 doser 472,60 DKK	1 x 60 doser 343,10 DKK 1x120 doser: 455,00 DDK 3x 120 doser: 1325,00 DKK	1x 60 doser: 651,65 3x 60 doser: 1861,00 DKK	1x120 doser: 336,05 DDK 1 x 360 doser 994,55 DKK	1x 60 doser: 340,15 DDK 1 x 180 doser: 967,85 DKK
Kassationer pga udløb	0	0	0	0	0	Kassation kan forekomme pga af kun 4 mdrs. holbarhed	Kassation kan forekomme ved anvendelse af 180 doser pga af kun 4 mdrs. holbarhed
Lunge deponering	ingen oplysning	ingen oplysning	Den gennemsnitlige lungdeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier vist sig at være mellem 32 % till 44 % af afgivet dosis. Lungdeponeringen af formoterol, inhaleret via pulverinhalator, har i studier vist sig at være mellem 28 % till 49 % af afgivet dosis.	Den gennemsnitlige lungdeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier vist sig at være mellem 32 % till 44 % af afgivet dosis. Lungdeponeringen af formoterol, inhaleret via pulverinhalator, har i studier vist sig at være mellem 28 % till 49 % af afgivet dosis.	Den gennemsnitlige lungdeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier vist sig at være mellem 32 % till 44 % af afgivet dosis. Lungdeponeringen af formoterol, inhaleret via pulverinhalator, har i studier vist sig at være mellem 28 % till 49 % af afgivet dosis.	Den gennemsnitlige lungdeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier vist sig at være mellem 32 % till 44 % af afgivet dosis. Lungdeponeringen af formoterol, inhaleret via pulverinhalator, har i studier vist sig at være mellem 28 % till 49 % af afgivet dosis.	Den gennemsnitlige lungdeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier vist sig at være mellem 32 % till 44 % af afgivet dosis. Lungdeponeringen af formoterol, inhaleret via pulverinhalator, har i studier vist sig at være mellem 28 % till 49 % af afgivet dosis.

Appendiks 1 AstraZeneca 6. august 2014	DuoResp Spiromax	DuoResp Spiromax	Seretide Diskus	Seretide Diskus Forte	AirFlusal 50/250	AirFlusal 50/500
Indholdsstof	formoterol 4,5 µg budesonid 160 µg	formoterol 9 µg budesonid 320 µg	Salmeterol 50 µg Flutikason 250 µg	Salmeterol 50 µg Flutikason 500 µg	Salmeterol 50 µg Flutikason 250 µg	Salmeterol 50 µg Flutikason 500 µg
Lægemiddel type/klasse	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler
Indikationer	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma/KOL
Pakning/inhalator	Inhalator med 120 doser	Inhalator med 60 doser	Inhalator med 60 doser	Inhalator med 60 doser	Inhalator med 60 doser	Inhalator med 60 doser
Godkendt fra	Fra og med 18 år. Er ikke indicere til til brug under 12 år eller unge mellem 12 og 17 år	Fra og med 18 år. Er ikke indicere til til brug under 12 år eller unge mellem 12 og 17 år	Fra 12 år (fra 4 år i lavere styrker)	Fra 12 år (fra 4 år i lavere styrker)	Fra 12 år	Fra 12 år
Holdbarhed/opbevaring	I salgspakning: 2 år. Efter første anbrud af folie: 6 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.	I salgspakning: 2 år. Efter første anbrud af folie: 6 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.	Holdbarhed 2 år. Opbevares ved højst 30°C. Opbevares med beskyttelses hætten på.
Pris	1 x 120 doser 442,75 DKK	1 x 60 doser 551,50	1x 60 doser: 424,80 DKK	1x 60 doser, 549,20 DKK	1x 60 doser, 373,65 DKK	1x 60 doser 472,70 DKK
Kassationer pga udløb	0	0	0	0	0	0
Lunge deponering	Den gennemsnitlige lungdeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier vist sig at være mellem 32 % till 44 % af afgivet dosis. Lungdeponeringen af formoterol, inhaleret via pulverinhalator, har i studier vist sig at være mellem 28 % till 49 % af afgivet dosis.	Den gennemsnitlige lungdeponering af budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier vist sig at være mellem 32 % till 44 % af afgivet dosis. Lungdeponeringen af formoterol, inhaleret via pulverinhalator, har i studier vist sig at være mellem 28 % till 49 % af afgivet dosis.	Ingen oplysninger i produktresumer. Der er i stedet fokus på biotilgængelighed.	Ingen oplysninger i produktresumer. Der er i stedet fokus på biotilgængelighed.	Ingen oplysninger i produktresumer. Der er i stedet fokus på biotilgængelighed.	Ingen oplysninger i produktresumer. Der er i stedet fokus på biotilgængelighed.

AstraZeneca Appendiks 2 6. august 2014	Ventoline inhal.	Flutiform	Innovair	Airsalb	Airomir	Airomir Autohaler
Indholdsstof	salbutamol 100 µg	Formoterol 10 µg Flutikason 250 µg	formoterol 6 µg beclometason 100 µg	salbutamol 100 µg	salbutamol 100 µg	salbutamol 100 µg
Lægemiddel type/klasse	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AK Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller andre midler	R03AK07 Formoterol og andre midler mod obstruktiv lungesygdom	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel	R03AC Selektiv beta-2-stimulerende middel
Indikationer	Astma/KOL	Astma	Astma/KOL	Astma/KOL	Astma og anden bronkospasme	Astma og anden bronkospasme
Pakning/inhalator	Spray 200 doser	Spray 120 doser	Spray 120 doser	Spray 200 doser	Spray 200 doser	Spray 200 doser
Godkendt fra	Fra 4 år	Voksne(fra 18 år) (fra 12 år i lavere styrker)	Fra 18 år	Barn <12år ingen angivelse af nedre grænse	Barn <12år - ingen erfaring under 18 måneder	Barn <12år - ingen erfaring under 18 måneder
Holdbarhed/opbevaring	Holdbarhed 2 år.	2 år. Opbevaringstid efter ibrugtagning: 3 måneder efter åbning af folieposen. Opbevares ved højst 25°C.	20 måneder F'ør udlevering til patienten: Opbevares i køleskab ved (2 C-8 C) (i højst 15 måneder).	Holdbarhed 3 år Opbevares ved højst 30 °C.	Holdbarhed 2 år	Holdbarhed 2 år
Pris ESP kr.	200 doser 53,60 DKK	1x120 doser: 525,65 DDK	1x120 doser: 493,50 DKK	200 doser 44,85 DKK	200 doser 43,60 DKK	200 doser 116 DKK

Boehringer Ingelheim

Sundhedsstyrelsen
Att.: Medicintilskudsnævnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Prescription Medicine
Market Access

5. august 2014

Synspunkter vedrørende revurdering af tilskudsstatus for lægemidler i ATC-gruppe R03

Boehringer Ingelheim Danmark

Strødamvej 52
DK-2100 København Ø
Telefon +45 39 15 88 88
Telefax +45 39 15 89 89
www.boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim Danmark A/S markedsfører fem lægemidler indenfor ATC-gruppen R03:

- Atrovent® (ipratropium)
- Berodual® (ipratropium og fenoterol)
- Combivent® (ipratropium og salbutamol)
- Spiriva® (tiotropium) / Spiriva® Respimat® (tiotropium)
- Striverdi® Respimat® (olodaterol)

De nævnte lægemidler har alle generelt tilskud, og vi opfordrer til at bevare den nuværende tilskudsstatus.

Det mest anvendte af de nævnte lægemidler er Spiriva® (tiotropium) / Spiriva® Respimat® (tiotropium). Tiotropium er karakteriseret ved *omfattende dokumentation og langtidsdata* samt signifikante resultater på to centrale endepunkter indenfor KOL nemlig *eksacerbationer* og *mortalitet*.

Omfattende dokumentation og langtidsdata

Tiotropium er et langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) godkendt til indikationen "*Vedligeholdelsesbehandling af Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)*", som har været tilgængeligt siden 2002. I 2013 indløste 69.507 danskere en recept på tiotropium[1], og på verdensplan er tiotropium anvendt til behandling i mere end 25 millioner patientår (Yohannes et al., Int J COPD 2013).

[1] Jævnfør www.medstat.dk (juni 2014)

KOL er, som navnet indikerer, en kronisk sygdom, som medfører, at patienterne er i livslang medicinsk behandling. Disse patienter er ofte multisyge og får lægemidler for andre lidelser. Det er derfor vigtigt at dokumentere effekt og sikkerhed over længere tid. Udover den omfattende kliniske erfaring med tiotropium, findes der også massiv videnskabelig dokumentation for tiotropium i form af antallet af studier, studielængde samt antallet af inkluderede patienter.

Af relevante studier kan nævnes TIOSPIR-studiet (Wise et al., NEJM 2013), som er det hidtil største studie gennemført indenfor KOL, hvor mere end 17.000 patienter er behandlet med tiotropium i tre år. Endvidere er tiotropium som eneste LAMA undersøgt vedrørende effekt og sikkerhed over længere tid i det 4-årige UPLIFT-studie (Tashkin et al., NEJM 2008).

Eksacerbationer

Forebyggelse af eksacerbationer er et afgørende behandlingsmål for KOL-patienter på grund af den alvorlige betydning for patienters liv og prognose. I POET-studiet (Vogelmeier et al., NEJM 2011), hvor 7.376 patienter indgik, er der fokus på eksacerbationer. Studiet er det største studie designet til direkte at sammenligne effekten af en langtidsvirkende β_2-agonist (salmeterol) med langtidsvirkende antikolinergikum (tiotropium) på moderate og svære eksacerbationer. Resultatet er, at tiotropium er signifikant mere effektiv sammenlignet med salmeterol på alle eksacerbations-endepunkter:

- tid til første eksacerbation (moderat eller svær)
- antal eksacerbationer (moderate eller svære)
- tid til første hospitalskrævende eksacerbation
- antal hospitalskrævende eksacerbationer

De eksacerbationsbeskyttende effekter, som tiotropium manifesterer i POET-studiet, genfindes i INVIGORATE- studiet (Decramer et al., Lancet Respir Med 2013), hvor 3.444 patienter indgik. Studiet er designet til at sammenligne den langtidsvirkende β_2-agonist indacaterol med tiotropium. Resultatet viste, at tiotropium giver en lavere årlig rate af eksacerbationer sammenlignet med indacaterol.

Mortalitet

I relation til dødelighed er tiotropium den eneste LAMA, der har dokumenteret en effekt på mortalitet. Data hidrører fra UPLIFT studiet (Tashkin et al NEJM 2008), hvor knap 5.993 patienter

indgik, og hvor tiotropium viste at reducere risikoen for død med 16 % (Produktresumé Spiriva® (tiotropium))

Endelig kan det oplyses, at tilskudsprisen for Spiriva® (tiotropium) / Spiriva® Respimat® (tiotropium) typisk varierer hver 14. dags prisperiode. På tværs af pakningsstørrelser har tilskudspriserne de seneste 12 måneder ligget i intervallet DKK 12,41- 16,01 per dagsdosis (forbrugspriser inklusiv moms og recepturgebyr).[2]

Den samlede videnskabelige dokumentation for tiotropium og øvrige lægemidler markedsført af Boehringer Ingelheim Danmark A/S indenfor ATC-gruppe R03 eftersendes gerne på forlangende i forbindelse med denne tilskudsrevurdering.

Med venlig hilsen

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Mikael Bergholdt Asmussen
Market Access Director

[2] Jævnfør www.medicinpriser.dk for de seneste 12 måneder (august 2013 – juli 2014)

Referencer:

Yohannes, A.M. et al, Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspective, International Journal of COPD 2013; 8:117-125

Wise, R.A. et al, Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD, N Engl J Med 2013; 369:1491-1501

Tashkin, D.P. et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med 2008; 359:1543-1554

Vogelmeier, C et al. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention og Exacerbations of COPD, N Engl J Med 2011;364:1093-1103

Decramer, M.L. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study, The Lancet Respiratory Medicine, 2013;1:524–533

Produktresumé Spiriva® (tiotropium), Sundhedsstyrelsen 20. december 2013

Till Medicintilskudsnævnet angående: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

Innehåll

Innehåll 1

Vad är Innovair®? 2

När kan man ge Innovair? 2

Vilka produkter jämför vi oss med? 2

Översikt av Innovairs produktegenskaper 2

Astma-Innovair® har en likvärdig eller bättre astmakontroll jämfört med Symbicort® och Seretide® 2

KOL-Innovair® har likvärdig eller bättre effekt jämfört med Symbicort® och Seretide® vid behandling av KOL 3

Extrafina partiklar behandlar hela lungan 3

Innovair ger en möjlighet till lägre steroidexponering 3

Inhalatorn 3

Behandlingskostnad 4

Behandlingsrekommendationer 5

Sammanfattning 6

Referenser: 7

Vad är Innovair®?

Innovair är en fast kombination av beklometasondipripionat (steroid) och formoterol (LABA). Varje dos innehåller 100 mikrogram beklometason och 6 mikrogram formoterol. Detta motsvarar en levererad dos på 84.6 mikrogram beklometason och 5 mikrogram formoterol. Innovair är en inhalationsspray i lösning.

När kan man ge Innovair?

Innovair®[1)] är indicerad för:

1. Regelbunden behandling av **bronkialastma**, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist) är lämplig för:
   - Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhalerad snabbverkande beta2-agonist eller
   - Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist
2. Symtomatisk behandling av patienter med **svår KOL** (FEV1 < 50 % av förväntat normal) och tidigare upprepade exacerbationer och som har signifikanta symtom trots regelbunden behandling med långverkande bronkdilaterare *(ny indikation juni 2014)*

Vilka produkter jämför vi oss med?

Innovair® kan jämföras med övriga läkemedel inom gruppen fast kombinationer av steroid och LABA (R3F1). Förutom Innovair® finns följande preparat tillgängliga i Danmark: Symbicort, Seretide, Flutiform, Bufomix, Rilast, Assieme, DuoResp, Relvar och AirFluSal. De vanligast använda preparaten är Symbicort och Seretide, vilka stod för ca 90 % av marknaden 2013 (av DDD)[20)].

Översikt av Innovairs produktegenskaper

Astma - Innovair® har en likvärdig eller bättre astmakontroll jämfört med Symbicort® och Seretide®

Två direkt jämförande non-inferiority studier, i vilka Innovair® har jämförts med Symbicort® och Seretide®, har visat likvärdiga effekter vad gäller lungfunktion mätt som morgon PEF. Däremot visade Innovair® en större effekt jämfört med Seretide® mätt som FVC [2) 3) 4)]

Ytterligare en direkt jämförande studie av Scichilone[5)] utvärderade effekten av Innovair® jämfört med Seretide®. Studien visade bland annat effekten på de små luftvägarna genom att utvärdera closing capacity, closing volume, och metakolintest och påvisade en numerisk skillnad till Innovairs fördel jämfört med Seretide®.

Effekten av Innovair® jämfört med Symbicort® och Seretide® studerades också i en real-life studie av Allegra och kollegor[15)]. Slutsatsen av studien var att Innovair® påvisade en signifikant bättre full astmakontroll jämfört med Symbicort® och en bättre livskvalitet jämfört med Seretide®. Signifikant förändring i form av förbättrad astmakontroll och livskvalitet jämfört med stora partiklar kunde även bekräftas efter 1 år[6)].

I en astmastudie där man jämförde spraybehandling med pulverbehandling visade Innovair jmf med Seretide och Symbicort ett signifikant minskat behov av vidbehovsmedicinering [16)].

KOL - Innovair® har likvärdig eller bättre effekt jämfört med Symbicort® och Seretide® vid behandling av KOL

I direkt jämförande non-inferiority studier har Innovair® visat sig ha likvärdig effekt med Symbicort® och Seretide® på centrala utfallsmått för att mäta lungfunktion i patienter med KOL[7)8)]. Innovair® har dock visat fördelaktiga resultat på flera av de ytterligare utfallsmått som inkluderades i studierna.

I den studie av Calverley, där man jämförde Innovair® med Symbicort® på patienter med svår KOL, såg man samma goda effekt mätt som FEV_1 för båda produkterna. Innovair förbättrade dock även FVC signifikant, vilket inte Symbicort® gjorde[7)]. En förbättring av FVC påvisar en minskad airtrapping, vilket är ett symtom på perifert motstånd i de små luftvägarna. Vidare visade samma studie att endast Innovair® uppnådde gränsvärdet för kliniskt relevant förbättring i det s.k. ”six-minute-walkingtest”.

I studien som jämförde Innovair® med Seretide® visade produkterna likvärdig effekt på det primära utfallsmåttet minskning i dyspné, mätt med ”transitional dyspnea index” [8)]. På det andra primära utfallsmåttet, förändring i FEV_1 under första 30 minuterna efter inhalering av morgondosen vid baseline, visade Innovair® signifikant bättre effekt. Förutom snabbare tillslag av effekt efter dosering, visade Innovair® även kliniskt relevanta resultat på QoL, mätt med det sjukdomsspecifika instrumentet SGRQ, vilket inte var fallet med Seretide®.

Extrafina partiklar behandlar hela lungan

Innovair® är ett läkemedel med extra fina partiklar som har effekt på hela lungan. En patient som behandlas med Innovair® får en god deponering av läkemedel också i de små luftvägarna. De Backer och kollegor studerade lungdeposition av Innovair® hos astmatiker, KOL-patienter och friska patienter[8)]. Av den deponerade drogen hamnade 2/3 i de stora luftvägarna och 1/3 i de små luftvägarna. Detta beror på att båda aktiva komponenterna i Innovair® har extra fina partiklar, dessa partiklar är ungefär hälften så stora som partikelstorleken på övriga fasta kombinationer tillgängliga på den danska marknaden idag[5)].

I en översikt publicerad av Barnes 2012 visade att bland de vanligaste fasta kombinationerna för behandling av bronkialastma, Seretide®, Symbicort®, Flutiform® och Innovair®, var det endast Innovair® som visade sig ge signifikant större astmakontroll, upp till 50 % bättre, jämfört med de ingående komponenterna i grovpartikelformulering var för sig [10)]. Effekten kan förklaras av ökad leverans av aktiv drog till de små luftvägarna som extra fin formulering ger [11)].

Innovair ger en möjlighet till lägre steroidexponering

Patienter som behandlas med Innovair får en lägre sterioddos. Beklometason i Innovair karakteriseras av en extrafin fördelning av partiklarna, vilket resulterar i en kraftigare effekt än med formuleringar av beklometason där fördelningen av partikelstorleken inte är extrafin (100 mikrogram extrafin beklometason i Innovair motsvaras av 250 mikrogram beklometason i en icke extrafin formulering). Därför är den totala dygnsdosen beklometason administrerat som Innovair lägre än den totala dygnsdosen beklometason administrerat i en icke extrafin formulering. Tack vare formuleringen får patienterna en likvärdig eller bättre effekt trots en lägre total exponering av steroider.

Inhalatorn

Innovair® administreras via en pMDI-inhalator(Pressurized Metered Dose Inhaler) som fördelar dosen till lungorna i sprayform. Innovair är tillsammans med Flutiform och Seretide Evohaler de enda kombinationsläkemedlen som administreras som spray. I dagsläget är pulver den gängse behandlingen

(ca 90 % marknadsandel i DDD[20]) men spray är ett viktigt komplement till pulverbaserad inhalation för att kunna individualisera behandlingen och därmed öka patienternas möjlighet att uppnå fullgod astmakontroll. Skillnaderna med administrering i spray jämfört med i pulverform är:

- Ingen respiratorisk ansträngning krävs av patienten för att frisätta läkemedlet[11].
- Patienten upplever känslan av sprayen sprider sig i andningsvägarna[12].

Det finns många olika inhalatorer på marknaden. Inhalatorerna skiljer sig en hel del åt, en del har många finesser och funktioner, andra är enklare.

Fördelar med Innovairs inhalator är att den är enkel och lätt att lära sig att använda. Endast fyra moment från start till det att man är helt färdig med inhalationen. Innovair är den enda kombinationsspray som kan användas för både underhålls- och vidbehovsbehandling vilket gör det enkelt för patienten att bara behöva EN inhalator för sin medicinering mot Astma.

Till skillnad mot Seretide Evohaler och Flutiform behöver man inte skaka Innovair innan användning vilket minskar antal steg innan inhalation samt minskar risken att patienten inte får rätt dos.

Spray är ett viktigt alternativ vid KOL eftersom man vid KOL kan ha svårt att själv andas in pulvret (egen inspiratorisk kraft) då lungfunktionen är begränsad. Detta gäller även vid astma, då man kan ha svårt andas in ordentligt själv[11].

Nackdelar som kan uppkomma för Innovair® är att patienten inte vet hur många doser som är kvar eftersom ett räkneverk för antal administrerade doser inte finns. Vi rekommenderar därför patienten att skriva datum på inhalatorn för att komma ihåg när man öppnade inhalatorn. Dock är det till skillnad från pulverinhalatorn ingen risk att patienten inte vet att dosen har administrerats. Patienten får en tydlig feedback av att han eller hon har fått i sig läkemedlet eftersom patienten känner smak och känsla i munnen efteråt och därmed vet att sprayen har fungerat.

För att underlätta vid inhalationen är Innovair utvecklat med en särskilt långsam hastighet på spraymolnet [17].

En del patienter upplever trots detta svårigheter att koordinera inandningen i och med att det är en spray. För dessa patienter, och för patienter som har problem med svaga eller stela händer, kan en spacer (andningsbehållare) vara behjälplig vid inhalationen. En spacer är en avlång behållare i vilken man fäster inhalatorn och därefter avger dosen. Patienten kan sedan från denna behållare andas några lugna andetag och får på detta sätt i sig medicinen. Detta löser problem vid ev. kordinationsproblem.

Precis som vid inhalation av pulverläkemedel så krävs det noggrann instruktion av vårdpersonal innan användning av läkemedlet. För en djupare information om hur man inhalerar Innovair vänligen titta på: Pro.medicin.dk: http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/318098#a000

Behandlingskostnad

Behandlingskostnaden för Innovair® är beroende av administrerad dos. Enlig SPC är den rekommenderade underhållsdosen 1-2 inhalationer, 2 gånger per dag (1x2 – 2x2). Syftet med den flexibla doseringen är att möjliggöra för individuell behandling som kan optimeras utifrån den enskilda

patientens behov. Den flexibla doseringen ger en möjlig behandlingskostnad om 8,22 - 16,44 kr AUP per dag.

Det är dock inte fullt ut känt vilken den genomsnittliga underhållsdosen för Innovair® är i Danmark, men studier pekar på att snittsdosen i klinisk praxis är ca 3 inhalationer per dag. I en nyligen publicerad observationsstudie[6)] där underhållsdosen i klinisk praxis studerades var mediandosen 3 inhalationer per dag för de 301 patienter som behandlades med i Innovair®. Detta bekräftades också när man studerade vidbehovsbehandling i en studie där patienten själv hade möjlighet att använda upp till 8 doser per dag. Även här var mediandosen 3 inhalationer per dag[4)].

En genomsnittlig dos på 3 inhalationer per dag ger en sannolik dygnskostnad för underhållsbehandling med Innovair® på 12,33 kr AUP.

Vid en jämförelse med övriga sprayer, Flutiform och Seretide Evohaler, har Innovair i de allra flesta fall ett lägre pris. Intervallet för Innovair ligger mellan 8,22 - 16,44 kr medan Seretide Evohaler ligger på 18,68 och Flutiform mellan 11,64 - 17,52 kr. Det bör noteras att den lägsta och billigaste dosen av Flutiform används i väldigt låg utsträckning[20)].

Tabell 1 nedan redovisar en jämförelse av dygnskostnaden vid de respektive rekommenderade underhållsdoserna för kombinationspreparat i sprayform tillgängliga på den danska marknaden idag.

Tabell 1: Prisjämförelse i AUP utifrån rekommenderad underhållsdos för tillgängliga kombinationspreparat i sprayform

Läkemedel	Inhalator	Styrka	Rek. underhållsdos	Jämförda doser#	Antal doser	AUP DKK	Behandlings-kostnad per dag (AUP)
Innovair®	pMDI (aerosol)	100/6	1-2 inhalationer, 2 ggr dagligen	1x2 - 2x2	120	493,50	8,22 - 16,44
Seretide® Evohaler	pMDI (aerosol)	125/25	2 inhalationer, 2 ggr dagligen	2x2	120	560,00	18,68
Flutiform®	pMDI (aerosol)	250/10	2 inhalationer 2 ggr dagligen	2x2	120	525,65	17,52
Flutiform®	pMDI (aerosol)	125/5	2 inhalationer 2 ggr dagligen	2x2	120	435,65	14,52
Flutiform®	pMDI (aerosol)	50/5	2 inhalationer 2 ggr dagligen	2x2	120	348,95	11,64

Källa: Medicinpriser.dk 2014

Behandlingsrekommendationer

Danska behandlingsriktlinjer för astma och KOL betonar vikten av att anpassa inhalationsbehandlingen på individuell nivå. I KOL-riktlinjerna står det att patientpreferens och patientens förtrogenhet av

inhalatorn ska värderas högt i val av inhalationsbehandling och att en rimlig balans mellan effekt och pris ska eftersträvas [18)]. Även astmariktlinjerna menar att patientens inhalationsteknik och patientens önskemål är viktiga komponenter vid val av inhalator utöver pris[19)].

Sammanfattning

Idag finns det ett flertal kombinationspreparat med indikation bronkialastma och KOL tillgängliga på den danska marknaden. Dessa produkter skiljer sig från Innovair® på ett flertal punkter på grund av att de innehåller andra verksamma substanser, har en grövre partikelstorlek, har en högre steroidexponering, har en annan typ av inhalator, samt har andra, mer begränsande, indikationer. Därför finns det idag inte någon produkt som är helt likvärdig Innovair.

1. Innovair® innehåller tillsammans med formoterol kortikosteroiden beklometason vilket inte finns tillgängligt i någon annan kombination på marknaden idag
2. Innovair innehåller extrafina partiklar av båda substanserna vilket ger en god deposition även perifert i lungan[5, 8)]
3. Innovair är det enda kombinationsläkemedlet som innehåller extrafina partiklar [1)]
4. Patienter som behandlas med Innovair behöver tack vare den extra fina formuleringen mindre än halva steroiddosen för att uppnå likvärdig eller bättre astmakontroll jämfört med de ingående komponenterna var för sig[9)]
5. Innovair är den enda kombinationsbehandlingen med inhalation i sprayform som har både indikation för underhålls- och vidbehovsmedicinering vid astma. Spray är ett viktigt komplement till pulverbaserad inhalation för att kunna individualisera behandlingen och därmed öka astmakontrollen
6. Innovair är den enda kombinationsbehandlingen med inhalation i sprayform med KOL-indikation. Spray är ett viktigt alternativ vid KOL eftersom man vid KOL kan ha svårt att själv andas in pulvret (egen inspiratorisk kraft) då lungfunktionen är begränsad

Innovair® är en produkt som har en given plats i behandlingsarsenalen för astma och KOL i Danmark. Den har en bevisat likvärdig eller bättre effekt än andra kombinationspreparat och har med den unika formuleringen och inhalatorn en möjlighet att ytterligare individualisera behandlingen för att uppnå behandlingsmålen. Med detta i åtanke anser Chiesi att den genomsnittliga behandlingskostnaden om ca 12,33 kr AUP per dygn (dosering baserad på två studier där man bl.a. studerade vidbehovsbehandling) är rimlig i förhållande till de fördelar som behandling med Innovair®medför.

Referenser:

1. **SPC text** Innovair, juni 2014

2. **Paggiaro Expert Rev. Resp. Med. 2(2), 161–166 (2008)**, Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoroalkane-propelled inhaler in asthma

3. **Papi et al Allergy 2007: 62: 1182–1188**, Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma

4. **Papi et al Lancet Respir Med 2013;1: 23–31**, Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial

5. **Scichilone et al, Allergy 2010;DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02306.x**, Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma

6. **Terzano et al. Respiratory Research 2012, 13:112**, 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy

7. **Calverley PMA, et al., Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomized controlled trial**, Respiratory Medicine (2010), doi:10.1016/j.rmed.2010.09.008

8. **Singh D et al.**, Extrafine Beclomethasone/formoterol compared to Fluticasone/salmeterol Combination Therapy in COPD. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:43.

9. **De Backer et al,** Jour of Aerosol Med and Pulmonary Drug Del Volume 23, 2010, Lung Deposition of BDP=Formoterol HFA pMDI in Healthy Volunteers, Asthmatic, and COPD Patients

10. **Barnes et al** Allergy Asthma Proc 33:140 –144, 2012, Do inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal

11**. Huchon et al 2009**. Respiratory Medicine (2009) 103, 41e49, Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler

12. **Broeders et al**., Prim Care Respir Research, 2009; 18(2):76-82

13. **Raul JL., Respir** Care 2006; 51(2):158-172

14. **Corda et al**, Allergy Asthma Proc 32:e29 –e34, 2011; doi: 10.2500/aap.2011.32.3477), Effects on small airway obstruction of long-term treatments with beclomethasone/formoterol hydrofluoroalkane (metered-dose inhaler) versus fluticasone/salmeterol (dry-powder inhaler) in asthma: A preliminary study

15. **Allegra et al**, Respiratory Medicine (2012) 106, 205e214, Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results

16. **Müller et al**. BMC Pulmonary Medicine 2011, 11:40, Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing drypowder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation

17. **Nicolini et al**, Therapeutics and Clinical Risk Management 2008:4(5) 855–864, Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations

18. **Dansk Lungemedicinsk Selskab**. (2013) Astma: behandling

19. **Dansk Lungemedicinsk Selskab**. (2012) Danske KOL-Guidelines.

20. Statens Serum Institut. (2014) medstat.dk. Antal DDD sålda per produktnamn 2013 för ATC-kod R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK11

Danmarks Apotekerforening
Kanonbådsvej 10 · Postboks 2181 · 1017 København K
Telefon 33 76 76 00 · Fax 33 76 76 99
apotekerforeningen@apotekerforeningen.dk · www.apotekerforeningen.dk

Medicintilskudsnævnet
Medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

10-07-2014
610/00005

Præhøring vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

Sundhedsstyrelsen har den 10. juni 2014 meddelt, at Medicintilskudsnævnet vil påbegynde arbejdet med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL i ACT-gruppe R03 i efteråret 2014.

Sundhedsstyrelsen har i denne anledning anmodet om, at eventuelle synspunkter, som kan være relevante for Medicintilskudsnævnets videre arbejde med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL, fremsendes til nævnet.

På baggrund heraf skal Apotekerforeningen opfordre til, at Medicintilskudsnævnet i forbindelse med revurderingen tager hensyn til, at brugere af en stor del af lægemidlerne i denne gruppe, eksempelvis inhalationssteroider, langtidsvirkende sympatomimetika, antikolinergika samt kombinationspræparaterne, ofte har problemer med compliance.

Årsagen til manglende compliance for disse patienter hænger ofte sammen med, at lægemidlerne er forebyggende og ikke akutvirkende. En anden årsag til manglende compliance er for nogle patienter især ældre og unge, at de ud fra prisen vælger kun at indløse recepten på anfaldsmedicin. Den forebyggende behandling er dog meget afgørende for sygdomsforløb og patientens livskvalitet samt for KOL-patienter risikoen for eksacerbation.

Tjek på inhalation er en ydelse, der tilbydes på landets apoteker og gennemføres af certificeret personale. Ydelsen gennemgår og demonstrerer brugen af det for kunden aktuelle inhalationsdevice. Ydelsen indeholder yderligere rådgivning om inhalationsteknik, rengøring og opbevaring, samt rådgivning om det aktuelle lægemiddel i forhold til kundens ønske og behov. Ydelsen er herved med til at sikre korrekt lægemiddelanvendelse. Ved præparatskift til anden device vil patienten få grundig instruktion på apoteket i brug af denne. Problemer i forbindelse med præparatskifte er derfor ikke relateret til brugen af et andet device, men til selve lægemiddelstoffet, idet et præparatskifte til nyt lægemiddelstof kan give anledning til eksacerbation. Apotekerforeningen vil derfor opfordre til, at velbehandlede patienter kan fortsætte igangværende behandling uden at påføres merudgifter.

Såfremt Medicintilskudsnævnet indstiller at et eller flere lægemidler bør have generelt klausuleret tilskud, opfordrer foreningen til, at tilskudsklausulerne udformes, så de er så enkle og overskuelige som muligt for læger og patienter.

Med venlig hilsen

Gitte Hessner

ULLA KIRKEGAARD MADSEN - 9350

Fra: ULLA KIRKEGAARD MADSEN - 9350
Sendt: 5. august 2014 14:44
Til: ULLA KIRKEGAARD MADSEN - 9350
Emne: Revurderin□g af tilskudsst□atus for lægemidler mod astma og KOL

Sent to GoPro Portal: 0

Fra: Anders Løkke [mailto:aloekke@gmail.com]
Sendt: 3. august 2014 22:41
Til: medicintilskudsnaevnet
Emne: Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

Dansk Lungemedicinsk Selskab ser frem til at modtage Medicintilskudsnævnets nye revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL.
Vi håber at tilskudsnævnet vil tage udgangspunkt i de kliniske retningslinjer for behandling af disse sygdomme og udforme tilskuddet således, at det ikke vil indebære udlevering af en anden inhalator, end den som den som den ordinerende læge har udskrevet.
Korrekt anvendelse af inhalationsmedicin kræver, at patienten mestrer inhalatoren og et skift til en anden inhalator uden lægens medvirken dikteret af evt. prisforskelle vil ikke være hensigtsmæssigt og kan tænkes at nedsætte behandlingseffekten.
Vi mener, at det er vigtigt, at der er et bredt udvalg, så også de kognitivt svækkede patienter tilgodeses.

Med venlig hilsen
Dansk Lungemedicinsk Selskab

HØRINGSSVAR
Revurdering af lægemidler til astma og KOL (ATC gruppe R03)

6. august 2014

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Nykær 68, 2605 Brøndby
Tel. 36 35 91 00, Fax 36 35 91 06
www.glaxosmithkline.dk

1 Resume

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og astma er sygdomme, som er en betydelig belastning for den enkelte patient med stor indflydelse på patientens dagligdag. Daglige symptomer, nedsat livskvalitet og påvirket erhvervsevne er blot nogle af de negative konsekvenser for patienten.

Også for de offentlige budgetter er både KOL og astma et betydeligt og stadigt tiltagende sundheds- og samfundsproblem med store direkte og indirekte omkostninger. Der er derfor et stadigt behov for bedre forebyggelse og mere effektive behandlingsmuligheder.

Astma og KOL er samtidig sygdomsområder, hvor der eksisterer et meget højt niveau af konsensus om behandlingsanbefalinger, på såvel nationalt som internationalt plan. Kriterierne for medicintilskud bør derfor i sin helhed understøtte anvendelsen af medicin i overensstemmelse med de relevante vejledninger fra Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS), Global Initiative for Asthma (GINA) og Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Vi vil i det følgende dokument anbefale Medicintilskudsnævnet at inddrage særligt tre temaer, der efter GSKs opfattelse er centrale for en effektiv behandling af KOL og astma.

1. Revurderingen af tilskud bør tage udgangspunkt i en holistisk tilgang til behandlingen af KOL og astma, hvor behandlingseffekten for patienten, compliance og de samlede økonomiske omkostninger ved sygdommen indgår i en samlet vurdering
2. Der bør være et stærkt fokus på at fastholde og øge compliance hos patienterne via en fortsat individualiseret behandling
3. Patientpræferencer og patientforudsætninger bør inddrages i videst muligt omfang, så det bliver så let som muligt for patienterne at være kompliante

GSK er som udgangspunkt tilhænger af rationel anvendelse af lægemidler, hvor udgangspunktet defineres i et bredt holistisk perspektiv i samarbejde mellem de involverede interessenter. Et fælles slutmål for alle involverede parter er, efter GSKs opfattelse, at sikre den optimale balance mellem omfanget af samfundets investeringer i medicinsk behandling og øvrige sundhedsydelser uden at kompromittere den behandlingsmæssige kvalitet for patienten. Efter GSKs opfattelse vil det derfor være hensigtsmæssigt at gennemføre en analyse af udgangspunktet for og efterfølgende opfølgning på konsekvenserne af revurderingsprocessen for ATC-gruppe R03 med et bredt fokus. Det brede fokus kan med fordel inddrage ikke blot medicinanvendelsen isoleret set, men også omfatte et bredere perspektiv, hvor afledte sundhedsøkonomiske og samfundsmæssige konsekvenser inddrages.

Derved kan erfaringerne fra den igangværende revurdering danne et veldokumenteret grundlag for en revision af tilskudskriterierne med fokus på balancen mellem samfundets investeringer og den optimale gevinst for patienten. GSK stiller sig naturligvis til rådighed for at deltage i en sådan analyse sammen med eksempelvis myndigheder, medicinske selskaber og patientforeninger.

Ifølge Dansk Lungemedicinsk Selskab spiller patientens behov for monoterapi eller kombinationsbehandling samt ikke mindst patientpræference, fortrolighed med inhalator og en fornuftig balance mellem effekt og pris en væsentlig rolle ved valg af lægemiddel. Det er veldokumenteret, at optimering af compliance og adherence har væsentlig betydning for det kliniske resultat af behandlingen, herunder en dokumenteret gavnlig effekt på mortalitet og morbiditet. Dette afspejles også i lavere efterspørgsel efter ydelser fra stat, regioner og kommuner.

Blandt betydende faktorer for optimal behandlingseffekt er, at

- Medicinen doseres én gang dagligt, idet dosering én gang dagligt er vist at medføre betydeligt højere adherence og dermed bedre behandlingsresultat.
- Patienten er i stand til at bruge sin inhalator og kan indpasse behandlingen i sin dagligdag, idet det er vist, at patienter, som er tilfredse med deres inhalatortype, har højere adherence og dermed bedre behandlingsresultat.
- Patienten anvender en korrekt inhalationsteknik eksempelvis på grund af comorbiditeter, idet korrekt inhalationsteknik er vist at medføre højere adherence og dermed bedre behandlingsresultat.

Det er et grundlæggende princip bag behandling af astma og KOL, at behandlingen individualiseres i videst muligt omfang, og at behandlende læge i samarbejde med patienten har mulighed for at understøtte denne individualisering, så størst mulig sygdomskontrol opnås. Disse principper bør i videst muligt omfang lægges til grund for revurderingsprocessen.

Efter GSKs opfattelse er det derfor vigtigt også fremover at bevare adgangen til det brede udvalg af inhalationslægemidler og forskellige inhalatorer. Adgang til det brede udvalg af inhalatorer vil sikre, at patient og læge har mulighed for at vælge en inhalatortype, som passer bedst muligt til den enkelte patient. Efter at patient og læge i samarbejde har valgt den for patienten mest hensigtsmæssige inhalatortype, er næste prioritet, at administration af behandlingen sker i så få inhalatorer som muligt for at sikre ensartet og korrekt betjening.

2 Indholdsfortegnelse

1 Resume 2
2 Indholdsfortegnelse 4
3 Revurdering af tilskudsstatus 5
4 En holistisk tilgang til rationel lægemiddelanvendelse 5
4.1 Lægemiddelomkostninger i et større perspektiv 7
4.2 Tilskudssystemets betydning for forbrugsmønsteret – erfaringen fra Island 8
4.3 Tilskudsstatus bør understøtte behandlingsvejledningerne 9
4.4 Andre modeller for medicintilskud 10
5 Adgang til individualiseret behandling bør understøttes 10
5.1 Optimale muligheder for efterlevelse af ordineret behandling 11
5.2 Positiv effekt af høj adherence/compliance ved KOL og astma 11
5.3 Betydning af inhalatoren 13
6 Patienternes præferencer er afgørende for compliance og adherence 15
6.1 Kombinationsbehandling i én inhalator versus dobbelt monoterapi 15
6.2 Øvrige forhold i patientpopulationen 16
7 Anbefalinger om principper for tilskud 17
8 Bilag: Uddybende detaljer om det islandske studie [8] 18
9 Referencer 20

3 Revurdering af tilskudsstatus

GSK værdsætter muligheden for at kommentere forholdene om revurderingsprocessen for ATC-gruppe R03.

GSK ønsker at bidrage til en konstruktiv proces, som fortsat sikrer adgang den bedst mulige behandling for patienter med KOL og astma.

GSK er som udgangspunkt tilhænger af rationel anvendelse af lægemidler, hvor udgangspunktet efter vor opfattelse bør defineres ud fra et holistisk perspektiv, der også sikrer høj kvalitet i behandlingen. Det kræver et bredt samarbejde mellem de involverede interessenter i form af de videnskabelige selskaber, patientforeninger, Lægeforeningen, regionerne, leverandører med flere. Gennem konstruktivt samarbejde og vidensdeling mellem parterne kan balancen mellem samfundets investeringer i medicinsk behandling, øvrige sundhedsydelser og den behandlingsmæssige kvalitet for patienten sikres.

GSK har derfor med tilfredshed erfaret, at den proces, der er iværksat af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) på behandling af KOL, vil blive inddraget i Medicintilskudsnævnets revurderingsproces for ATC-gruppe R03. Der er derved skabt god mulighed for et fagligt velunderbygget beslutningsgrundlag, der inddrager klinikernes vurderinger og patienternes erfaringer i forhold til en optimal medicinsk behandling.

Det er vor forhåbning, at en konstruktiv proces for denne revurdering kan bringe alle parter tættere på dette mål, således at patienter med astma og KOL kan sikres den bedst mulige behandling.

4 En holistisk tilgang til rationel lægemiddelanvendelse

Omlægning af tilskudskriterierne for lægemidler i ATC-gruppe R03 kan have store konsekvenser, ikke bare for den enkelte patient, men også for sundhedsvæsen og samfund.

GSK er derfor af den opfattelse, at revurderingen bør ske ud fra et holistisk perspektiv. Et bredere perspektiv inddrager en række faktorer i vurderingen, udover lægemidlernes effekt fra kliniske studier og pris. Af særlig betydning for nærværende revurdering er bl.a.:

- Patienternes mulighed for og grad af efterlevelse af den ordinerede behandling.
- Patientens præference for behandling og effekten af dette på den livslange behandling.
- Betydningen af efterlevelse af behandlingen på ressourcetrækket i resten af sundhedssektoren.

Ovennævnte forhold er belyst på en række andre sygdomsområder i udenlandske studier, der refereres efterfølgende. Der findes dog efter GSKs vidende ingen danske publicerede undersøgelser inden for respiration. GSK ønsker derfor at henlede opmærksomheden på det pilotstudie, som lungemedicinsk afdeling Sygehus Lillebælt i Fredericia i 2012 gennemførte med henblik på at undersøge KOL-patienters inhalationsteknik og evne til at få gavn af deres

inhalationsmedicin. Pilotstudiet viste, at fire ud af fem patienter har fejl i deres inhalationsteknik, samt at antallet af fejl stiger med antallet af forskellige inhalatorer [1].

Generelt set er omfanget af adherence med den medicinske behandling og dennes indflydelse på behandlingsresultatet og herunder ressourceforbruget i den danske sundhedssektor ikke velbeskrevet. GSK er af den opfattelse, at den veldokumenterede sammenhæng mellem adherence og behandlingseffekt bør tages in mente i nærværende revurdering. Der er behov for at få belyst sammenhængen hos danske KOL- og astmapatienter med henblik på at sikre, at fremtidig tilskudsstatus optimerer mulighederne for en langvarig behandlingseffekt af høj kvalitet.

Efter GSKs opfattelse bør der derfor gennemføres en analyse af udgangspunktet for, samt efterfølgende opfølgning på, konsekvenserne af revurderingsprocessen for ATC-gruppe R03. Analysen bør have et bredt perspektiv, hvor også afledte sundhedsøkonomiske og ideelt set også samfundsmæssige konsekvenser afdækkes.

Analysen kan med fordel omfatte:

- i hvor høj grad patienterne i dag bliver behandlet i henhold til guidelines,
- betydning af comorbiditet og øvrig non-respiratorisk medicin,
- betydningen af dosering af respiratorisk medicin (en gang daglig vs. flere gange daglig),
- anvendelse af kombinationsbehandling (én inhalator vs. samme kombination i to separate inhalatorer),
- håndtering af forskellige inhalatorer,
- skift mellem inhalatorer og/eller produkter.

Ved gennemførelsen af en sådan analyse skabes væsentlig viden om forbrugsmønstret samt konsekvenserne af, og mulige årsager til, variation i adherence hos danske patienter. Analysen kan således optimere mulighederne for en hensigtsmæssig anbefaling af tilskudsstatus, der kommer både patienter og samfund til gode.

En sådan analyse vil samtidig også kunne opfylde den anbefaling i analysen som Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har fået foretaget om konsekvenserne af revurderingen af kardiovaskulær medicin. Her konkluderer forfatterne, at det er ”*afgørende*” at få identificeret sårbare patientgrupper forud for fremtidige revurderinger. [2]

GSK mener samtidig, at der ved revurderingen bør lægges vægt på, at patientgruppen for en stor dels vedkommende er ældre mennesker med høj comorbiditet, og at det ikke som udgangspunkt kan antages, at disse patienter uproblematisk kan skifte behandling. Og at der er et reelt behov for at få belyst, hvilke faktorer der i den forbindelse optimerer denne livslange behandling.

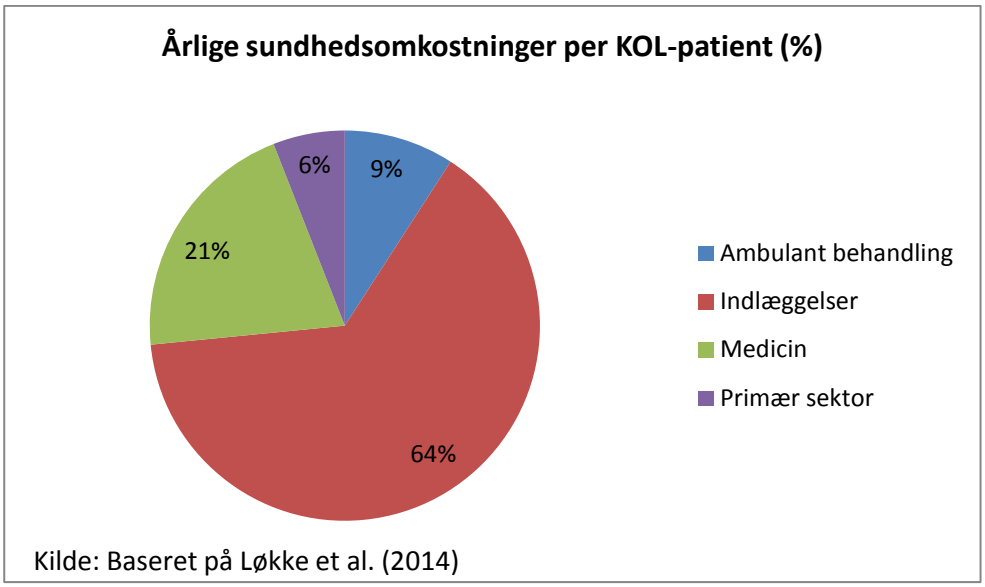
GSK deltager naturligvis gerne i arbejdet med at udarbejde og gennemføre en sådan analyse, sammen eksempelvis myndigheder, medicinske selskaber og patientforeninger.

4.1 Lægemiddelomkostninger i et større perspektiv

De samlede udgifter til behandling af respiratoriske sygdomme er substantielle. Udgifterne til behandling af KOL er 3,3 mia. kr. pr. år. Hertil kommer kommunale plejeudgifter på 2 mia. kr. pr. år samt overførselsindkomster - primært førtidspension - på 1,3 mia. kr. pr. år. [3] Tilsvarende direkte og indirekte omkostninger forbundet med astma var i år 2000 1,9 mia. kroner. [4] Beløbet i 2014 må formodes at være højere, men der foreligger ikke opdaterede data.

En nyligt publiceret undersøgelse af Løkke et al viste, at der alene i direkte sundhedsomkostninger er en meromkostning for en dansk KOL-patient på godt 41.000 kr. per år sammenlignet med en gennemsnitlig ikke-KOL patient med samme profil. Indregnes indirekte omkostninger er meromkostningen ca. 64.000 kr. [5] Størstedelen af omkostningerne ligger i hospitalssektoren og skyldes indlæggelser. Den medicinske behandling udgør "kun" 21 %, men er af afgørende betydning for risikoen for indlæggelser og dermed omkostningerne i hospitalsregi. Se Figur 1.

Figur 1: Gns. årlige omkostninger hos en KOL-patient fordelt på udgiftsposter.



Kilde: Baseret på Løkke et al. (2014)

Undersøgelsen af Løkke et al [5] omfatter relativt syge patienter, da den baseres på udtræk vedr. henvendelser i hospitalsregi. En stor del af patienterne behandles udelukkende i den primære sundhedssektor. KOL er en progredierende sygdom og den medicinske behandling skal bl.a. forebygge progression til et langt mere omkostningstungt stadie med hyppige forværringer og deraf følgende indlæggelser.

GSK er af den opfattelse, at der med en bredere og holistisk tilgang til revurderingen af tilskudsstatus kan undgås et ensidigt fokus på lægemiddelbudgettet, hvilket er af afgørende betydning, da resultatet af den medicinske behandling har konsekvenser for resten af sundhedssystemet.

Det skal i den forbindelse bemærkes, at udgiften til en velbehandlet astmapatient udgør ca. 4.000 kr. pr. år, mens udgiften til en dårligt behandlet astmapatient udgør 17.000 kr. pr. år. [6] Dertil kommer de negative konsekvenser for patienten, idet denne har et dårligere selvvurderet helbred, nedsat livskvalitet, hyppigere helbredsbetinget jobskifte eller -ophør, større sygefravær, øget forbrug af receptpligtig medicin og flere kontakter til alment praktiserende læge og speciallæge. [7]

Samlet set er der således et stort samfundsøkonomisk incitament til at sikre optimal behandling af patienter med KOL og astma. [6]

4.2 Tilskudssystemets betydning for forbrugsmønsteret – erfaringen fra Island

Tilskudssystemets struktur har betydning for forbrugsmønstret. GSK ønsker derfor at henlede opmærksomheden til de nyligt publicerede resultater af en omlægning af det islandske tilskudssystem på det respiratoriske område. [8] En mere uddybende beskrivelse er vedlagt som bilag.

De islandske myndigheder gennemførte i 2010, med henvisning til omkostningerne, en ændring af tilskudsbetingelserne, således at tilskud til kombinationsbehandling med ICS/LABA administreret i én inhalator blev begrænset, mens der stadig var tilskud til kombinationsbehandling administreret i to separate inhalatorer.

Samlet set dokumenterer studiet, at begrænsning af tilskuddet til kombinationer af ICS/LABA som ventet medførte et væsentligt fald i anvendelsen af disse. Der sås dog også et betydeligt fald i ordinationen af inhalationssteroid som monoterapi, mens der sås en mindre stigning i forbruget af LABA. Dette var dog langt fra tilstrækkeligt til at kompensere for faldet i forbrug af kombinationsbehandling.

En relativt stor gruppe (27-54 %) af patienter med mild til moderat astma/KOL ophørte helt med at anvende medicin for deres luftvejslidelse, hvilket må give anledning til bekymring for opretholdelse af relevant sygdomskontrol. Som konsekvens af dette skifte i forbrug sås der en øgning af indikatorer på nedsat sygdomskontrol i form af øget forbrug af orale kortikosteroider og korttidsvirkende beta-2 agonister.

Selv i gruppen af patienter med sværest sygdom (defineret som continous users) sås der et fald i forbruget af kombinations (ICS/LABA) behandling. Det var samtidig den gruppe, som havde det største fald i sygdomskontrol, vist ved øget forbrug af orale kortikosteroider og kortidsvirkende beta-2 agonister.

Forfatteren konkluderer, at ændringer i tilskud til lægemidler kan medføre utilsigtede kliniske konsekvenser og derfor bør implementeres med forsigtighed.

Vi noterer os i den sammenhæng, at de islandske myndigheder efterfølgende har omgjort beslutningen. Tilskud til kombinationspræparater er således blevet genindført.

GSK mener, at det vil være væsentligt at inddrage de islandske erfaringer i den igangværende revurderingsproces. Derudover vil den tidligere foreslåede analyse kunne skabe klarhed om, hvorvidt der kan forventes tilsvarende uheldige konsekvenser af en eventuel, fremtidig omlægning af medicintilskudskriterierne i Danmark

4.3 Tilskudsstatus bør understøtte behandlingsvejledningerne

De grundlæggende principper bag behandling af astma og KOL er, at behandlingen individualiseres i videst muligt omfang, og at behandlende læge i samarbejde med patienten har mulighed for at understøtte denne individualisering så størst mulig sygdomskontrol opnås.

Retningslinjer for optimal behandling af astma og KOL er fastlagt i retningslinjer fra GINA (astma) og GOLD (KOL). Disse retningslinjer er implementeret i Danmark i vejledninger fra Dansk Lungemedicinsk Selskab. [9] [10] [11] [12] For begge sygdomme er der fastlagt en række forskellige behandlingsforslag, som giver lægen og patienten mulighed for at vælge mellem forskellige typer af lægemidler afhængig af sygdommens sværhedsgrad og manifestationer. Denne multiplicitet i behandlingsanbefalinger understøttes af de mange tilgængelige behandlingsmuligheder (SABA, LABA, LAMA, ICS m.v. og kombinationer heraf).

Det er værd at bemærke, at de indførte medicintilskudskriterier fra eksemplet i 2010 på Island ikke understøttede internationale behandlingsvejledninger (GINA/GOLD) for astma og KOL patienter, hvor kombinationsbehandling i én inhalator anbefales. [9] [10] Dette medførte - som forventet - et væsentligt ringere behandlingsmæssigt resultat for patienter med KOL og astma og øget træk på sundhedsvæsenets ressourcer.

Ved vurdering af tilskudsbetingelser for lægemidler i ATC-gruppe R03 bør der derfor lægges betydelig vægt på nationale og internationale vejledninger samt erfaringer for behandling af astma og KOL. Det er derfor afgørende, at medicintilskudskriterierne også fremover understøtter en rationel brug af effektive kombinationsbehandlinger.

Såvel GOLD som GINA guidelines pointerer, at kombinationsbehandling med inhalationssteroid/LABA (både astma og KOL) eller kombinerede bronkodilatatorer (KOL) er den gyldne standard hos patienter, som ikke kan håndteres med monoterapi alene. [9] [10] [11] [12] Baggrunden for denne meget klare anbefaling fra nationale og internationale eksperter er, at kombinationsbehandling har betydelige kliniske fordele for patienterne. [9] [10]

Hos astmapatienter medfører kombinationen af inhalationssteroid og LABA bedre symptomscore, reduktion af natlig astma, forbedret lungefunktion, nedsat behov for korttidsvirkende beta-2-agonister, nedsat antal af eksacerbationer og resulterer i klinisk astmakontrol hos flere patienter hurtigere og med en lavere dosis glukokortikoid end med inhalationssteroid alene. [9] Tilsvarende ses hos KOL patienter forbedret lungefunktion, reduktion af eksacerbationer samt generelt bedre helbredsstatus. [10]

GINA guidelines anbefaler derfor kombinationsbehandling frem for øgning af dosis af inhalationssteroid, idet effekten ikke øges nævneværdigt, mens forekomsten af steroidrelaterede bivirkninger øges relativ mere. [9]

4.4 Andre modeller for medicintilskud

Som global aktør på lægemiddelområdet har GSK erfaringer fra en lang række lande, hvor man kan iagttage en række forskellige initiativer, eksempelvis innovative prissætningsstrategier og samarbejdsinitiativer, hvor fokus er på den samlede pakke af lægemidler, prissætning og sundhedsudbytte. En del af disse tiltag kan med fordel inddrages i den danske model for medicintilskud.

GSK bringer gerne disse erfaringer ind i en yderligere udviklingsproces for anvendelsen af lægemidler i et samlet samfundsperspektiv.

5 Adgang til individualiseret behandling bør understøttes

Der findes i dag en bred vifte af lægemidler til behandling af astma og KOL omfattende forskellige indholdsstoffer, kombinationer, doseringshyppighed og inhalatorer.

Det er generelt antaget, at der ikke findes væsentlige klinisk betydende forskelle i effekt og tolerabilitet af de enkelte præparater inden for de forskellige lægemiddelgrupper (SABA, LABA, LAMA, ICS m.v.) På den baggrund er det patientens behov for monoterapi eller kombinationsbehandling samt ikke mindst patientpræference, fortrolighed med inhalator og en fornuftig balance mellem effekt og pris, som spiller en væsentlig rolle ved valg af lægemiddel. [9] [10] [11] [12]

Mangfoldigheden af behandlingsmulighederne tilsikrer, at læge og patient i fællesskab har mulighed for at vælge den optimale, individualiserede behandling for den enkelte patient, så patienten opnår så høj en compliance og adherence som muligt. For den enkelte patient kan dårlig adherence og compliance have store konsekvenser for helbredstilstanden, ligesom det kan have betydelig indflydelse på økonomien i det øvrige sundhedsvæsen og samfund.

GSK henstiller derfor til, at betydningen af compliance og adherence kommer til at spille en central rolle i forbindelse med revurderingsprocessen på trods af den mangelfulde viden om status i Danmark.

5.1 Optimale muligheder for efterlevelse af ordineret behandling

WHO angiver, at øget medicinadherence kan være af større betydning end enhver forbedring i den specifikke medicinske behandling:

"Poor adherence to long-term therapies severely compromises the effectiveness of treatment making this a critical issue" [13]

Der er derfor et stigende fokus på, og anerkendelse af, betydningen af adherence.

I en nyligt publiceret undersøgelse er compliance og adherence blandt medicinsk behandlede patienter inden for en række sygdomsområder (hypercholesterolæmi, hypertension, osteoporose, diabetes, astma/KOL m.fl.) blevet undersøgt. Resultaterne viser, at patienter med astma/KOL har den laveste compliance af alle de undersøgte grupper, idet kun 33 % af patienter med astma/KOL mødte det foruddefinerede kriterium på indtagelse af mindst 80 % af den ordinerede mængde medicin. [14]

Tøttenborg et al har for nylig i Ugeskrift for Læger beskrevet dette i en oversigtsartikel om KOL-patienters adherence, som baseres på udenlandske data. Det anføres i artiklen, at problemstillingen endnu ikke er kortlagt blandt danske patienter, hvilket blot understreger behovet for en analyse som tidligere foreslået. [15]

5.2 Positiv effekt af høj adherence/compliance ved KOL og astma

Det er veldokumenteret, at medicinsk behandling af astma og KOL har gavnlig effekt på endepunkter som symptomer, sygelighed og dødelighed. Disse gavnlige effekter er absolut mest fremtrædende hos patienter med høj adherence og compliance.

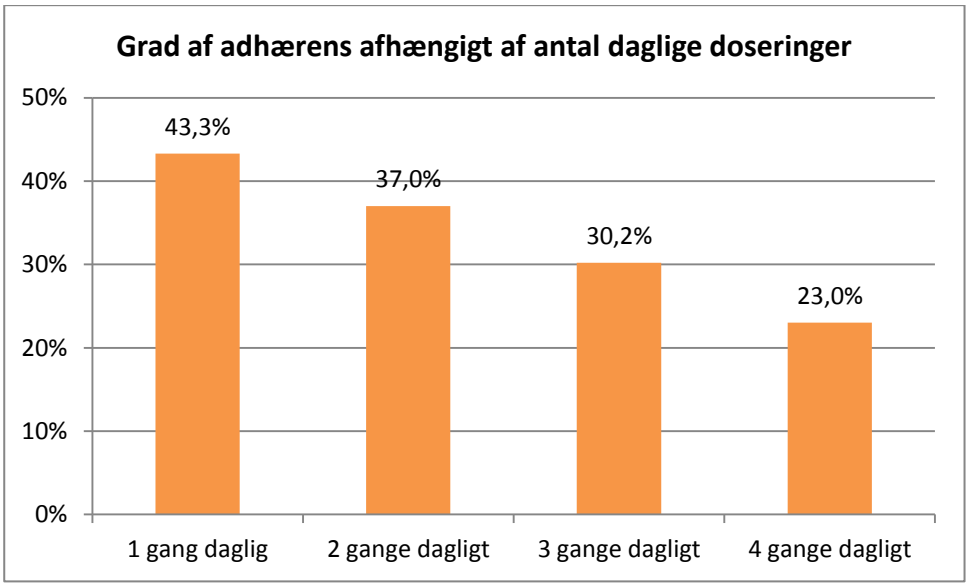
I det følgende gennemgås en række studier af adherence og compliance hos patienter med KOL og astma, som viser at:

- God adherence er relateret til bedre behandlingsresultat
- Dosering én gang dagligt medfører bedre adherence

5.2.1 Adherence relaterer til bedre behandlingsresultater

Hos patienter med KOL fandt Toy et al en klar sammenhæng mellem antal daglige doseringer og adherence, idet patienter med dosering x 1 daglig havde en adherence på 43,3 %, dosering x 2 daglig på 37,0 %, dosering x 3 daglig på 30,2 % og dosering x 4 daglig på 23,0 % ($p<0,0001$). [16]

Figur 2: Grad af adherence afhængigt af antallet af daglige doseringer fra studie af Toy et al.



På tilsvarende vis fandt Agh et al en væsentlig højere adherence hos multimedicinerede KOL patienter, som skulle tage færre doser medicin dagligt. [17]

I tre retrospektive databasestudier af astmapatienter fandtes højere adherence med samtidigt statistisk signifikant bedre behandlingsresultat hos astmapatienter behandlet en gang dagligt end patienter behandlet to gange dagligt. [18] [19] [20]

Disse data for KOL og astma underbygges af data for adherence fra både individuelle studier og metaanalyser af en række andre kroniske sygdommer (fx hjerte-karsygdomme, type 2 diabetes, depression og HIV), som klart viser, at adherence var betydelig højere ved dosering én gang dagligt sammenlignet med dosering to eller flere gange dagligt. [21] [22] [23] [24] [25]

Der synes således at være en overbevisende sammenhæng mellem dosering én gang dagligt og bedre adherence end ved flergangsdosering.

Høj adherence er relateret til bedre behandlingsresultat og lavere forbrug af sundhedsydelser

Høj adherence er i en række studier klart dokumenteret at medføre bedre behandlingsresultat og lavere træk på sundhedsvæsenets ressourcer.

I TORCH-studiet fandtes, at risikoen for eksacerbationer blev reduceret med 44 % (risiko ratio 0,56 (95 % CI: 0,48-0,65); P<0,001) hos patienter med høj adherence sammenlignet med patienter med lav adherence. Risikoen for død blev reduceret med 60 %. [26] Særligt bemærkelsesværdigt er, at 3-års mortalitetsraten for adherente KOL patienter var 9,5 % mod 24,9 % for ikke-adherente patienter i kombinationsbehandling med fluticason/salmeterol. [26]

I TORCH-studiet sås endvidere et lavere forbrug af sundhedsydelser hos KOL patienter med høj adherence, eksempelvis en lavere hyppighed af årlige indlæggelser for patienter med høj adherence (0,14 indlæggelse per patient per år) end for patienter med lav adherence (0,25 indlæggelse per patient per år). [26]

I et netop publiceret belgisk sundhedsøkonomisk studie undersøgtes effekten af intensiv intervention med henblik på optimering af adherence hos KOL-patienter. De økonomiske beregninger omfattede udgifter til intervention, medicin samt eksacerbationer. Den særlige indsats for øget adherence medførte en besparelse per patient per år på 1.690 kr. [27]

Ovenstående underbygges af data fra de tidligere beskrevne studier af Agh et al og Toy et al, hvor det vistes, at forbruget af sundhedsressourcer, eksempelvis skadestuebesøg, indlæggelser samt medicinforbrug, ligeledes var lavere for KOL patienter med høj adherence. [16] [17]

Hos patienter med astma er der vist en klar sammenhæng mellem adherence og kliniske behandlingsresultat i form af færre eksacerbationer [18] [20], bedre astmakontrol, symptomscore og aktivitetsniveau [28] [29] samt mindre brug af korttidsvirkende beta-2-agonister. [20] Overensstemmende hermed er det i andre studier vist, at patienter med lav adherence havde lavere post-dilatator FEV1, højere Juniper astmakontrol scores og højere risiko for at skulle artificielt ventileres, samt hyppigere indlæggelse på intensiv afdeling. [30] Bedre adherence og dermed bedre astmakontrol medfører også lavere træk på sundhedsvæsenets ressourcer. [31]

Samlet set er det således veldokumenteret, at dosering én gang dagligt sammenlignet med mere kompliceret dosering har en gavnlig virkning på kliniske effekt, patient præference og forbrug af sundhedsressourcer. Kriterierne for medicintilskud bør derfor understøtte muligheden for enkel dosering af behandling for at sikre det optimale udbytte for patient og sundhedsvæsen.

5.3 Betydning af inhalatoren

Som beskrevet ovenfor har patientens adherence til behandling stor betydning for at opnå den optimale effekt af behandlingen af både KOL og astma.

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) vejledning om monitorering af behandling beskriver bl.a. inadækvat inhalationsteknik som en de af de hyppigste årsager til behandlingssvigt. [12] Dette understøttes i høj grad af det tidligere omtalte danske pilotstudie fra Sygehus Lillebælts Lungemedicinske afdeling i Fredericia, der fandt at 80 % af patienterne havde fejl i deres inhalationsteknik [1]

GINA guidelines henleder således også opmærksomheden på problemstillingen med forskellige inhalatorer:

> *Inhalatorer har varierende effekt hvad angår levering af lægemidlet til de nedre luftveje, afhængig af inhalatorens form, formulering af lægemiddel, partikelstørrelse, hastigheden*

> *af aerosoltågen, og enkelheden i betjening for størstedelen af patienterne. Individuel patientpræference, bekvemmelighed og brugervenlighed kan have indflydelse ikke bare på effektiviteten af levering af lægemiddel, men også patientens adherence til behandling og langtidskontrol.* [9]

Ovenstående underbygges af en række forskellige publikationer, der dokumenterer, at patientens præference for en given type inhalator kan have en sammenhæng med øget adherence. [32] [33] Valg af inhalator udgør således en vigtig overvejelse i behandlingsvalget, da det kan influere resultatet af behandlingen på lang sigt. [34]. De væsentligste kriterier for patienterne er vist at omfatte blandt andet inhalatorens vægt, form og størrelse samt funktionalitet. [35, 36]

Det er endvidere ikke blot det initiale valg af inhalator, som er af betydning. I en nylig publikation af Lavorini et al konkluderes, at skift mellem forskellige lægemidler og kombinationer af disse samt tilvænning til forskellige inhalatorer kan have stor indflydelse på den enkelte patients adherence og compliance og dermed behandlingsresultat. [37]

Selv om gængse inhalatorer anses for effektive, er det vist i kliniske studier på KOL- og astmapatienter, at helt op til 57 % af brugere af eksempelvis Diskus og 94 % af brugere af Turbuhaler ikke anvender inhalatoren korrekt. [38] Fejlhåndtering kan medføre dårligere behandlingsresultat, som vist i et studie af Giraud et al, hvor graden af astmakontrol var signifikant ($p > 0{,}001$) bedre hos patienter med god betjening af inhalationsspray end for patienter med dårlig betjening. [39]

De fysiske egenskaber ved inhalatoren er også vist at spille en rolle, idet der er stor variation i, hvor stort et inspiratorisk flow den enkelte patient skal kunne præstere for at udnytte inhalatoren optimalt. Valg af inhalator bør derfor, i hvert fald til dels, baseres på, hvor let inhalatoren er at anvende, ligesom træning i brug af inhalatoren er essentiel for at opnå den ønskede effekt af lægemidlet. [40]

Når patient og læge i samarbejde har valgt den for patienten mest hensigtsmæssige inhalatortype, bør administration af behandlingen ske i så få inhalatorer som muligt, eksempelvis ved anvendelse af kombinationsbehandling i en enkelt inhalator (FDC), da dette har betydelige kliniske og sundhedsøkonomiske fordele. Ved en opgørelse i juni måned 2014 fandtes i alt 15 forskellige inhalatorer til pulver og spray og i tillæg hertil syv forskellige spacere tilgængelige på det danske lægemiddelmarked til brug ved behandling af astma og KOL. [41]

Der er således god mulighed for læge og patient i samarbejde at udvælge netop den inhalatortype, som har størst patientaccept. De fremtidige medicintilskudskriterier bør derfor bevare adgangen til det brede udvalg af forskellige inhalatortyper og sikre, at patienten ikke tvinges til unødigt skift af inhalator af økonomiske årsager. Derved understøttes lægens og patientens mulighed for i samarbejde at vælge den inhalatortype, som patienten nemmest kan håndtere. Derved sikres højere adherence og optimal effekt af behandlingen.

6 Patienternes præferencer er afgørende for compliance og adherence

Patienternes efterlevelse af den ordinerede behandling er afgørende for et effektivt behandlingsresultat. Ved KOL og astma vil patienterne i langt de fleste tilfælde administrere deres medicin uden mulighed for assistance fra sundhedspersonale, hvorfor patienternes preferencer for især administration med fordel kan inddrages i beslutningen om fremtidig tilskudsstatus.

Især tre faktorer har betydning for om patienterne også efterlever behandlingen.

- At patienterne har så få inhalatorer som muligt
- At patienterne kan få mulighed for at indtage medicinen en gang dagligt
- At der tages hensyn til patientens livssituation i form af eksempelvis co-morbiditeter, alder og uddannelsesniveau

6.1 Kombinationsbehandling i én inhalator versus dobbelt monoterapi

Efter at patient og læge i samarbejde har valgt den for patienten mest hensigtsmæssige inhalatortype, bør administration af behandlingen være så simpel som muligt, så risikoen for fejl nedsættes så meget som muligt. Behandlingen bør derfor ske i så få inhalatorer som muligt, [42] ligesom inhalation en gang dagligt frem for flere er ønsket hos hovedparten af patienterne. [43]

Medicintilskudskriterierne bør derfor understøtte rationel brug af kombinationsbehandling i én inhalator (Fixed Dose Combination (FDC)). Anvendelsen af FDC er anbefalet af GINA og GOLD. [9] [10] [14] Den opnåede øgede adherence understøtter det kliniske behandlingsresultat for den enkelte patient og samtidig sikrer en minimering af trækket på sundhedsvæsenets øvrige ressourcer for denne meget ressourcekrævende patientgruppe, som beskrevet i afsnit 5.2.

IRF afholdt et stormøde om behandling af KOL i februar 2011. Af IRFs konklusion på mødet fremgår blandt andet:

"Den medicinske behandling bør tilstræbes at finde sted med så få præparater - og især inhalationsdevices - som overhovedet muligt." [42]

Der foreligger stadig stigende omfang af dokumentation, som viser at kombinationsbehandling i én inhalator, når kombinationsbehandling er indiceret, er mere hensigtsmæssig for patienten, øger compliance, og ikke mindst sikrer, at LABA altid ledsages af inhalationssteroid ved behandling af astma, således at den optimale behandlingseffekt opnås. [8] [9] [10] [15][44]

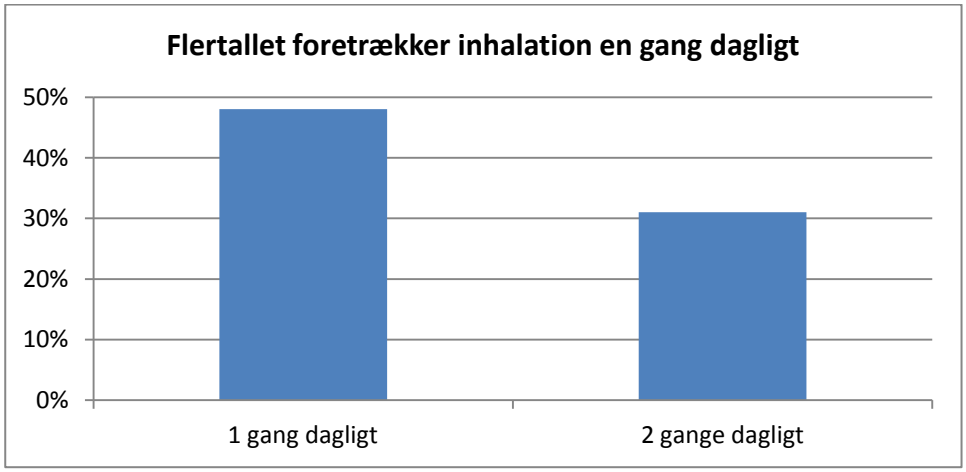
Bl.a. Stoloff et al har vist, at anvendelsen af to separate inhalatorer med henholdsvis inhalationssteroider og LABA frem for én kombinationsinhalator medfører betydeligt lavere compliance. Lav compliance bevirker samtidig ringere kontrol med sygdommen og deraf følgende øget morbiditet, mortalitet og øgede omkostninger for sundhedsvæsen og samfund. [45] [46] Samme resultater kom Lungemedicinsk afdeling på Sygehus Lillebælt i Fredericia frem til i deres

pilotstudie, hvor de viste, at jo flere forskellige inhalatorer patienten havde, jo større var risikoen for fejl i inhalationsteknikken [1]

Der findes derudover en række studier af patientpræference i en række sygdomsområder, som viser at patienter overvejende foretrækker medicin dosering én gang dagligt frem for flere gange dagligt. [47] [48]

Price et al fandt eksempelvis i to separate studier af patientpræference hos patienter med KOL og astma, at 44,7 % af patienterne foretrak dosering x 1 daglig, 24,9 % af patienterne foretrak ikke dosering x 1 daglig, mens 30,4 % ikke havde nogen sikker præference. [49] [50] Dale et al har vist, at 19 % af patienter, som var doseret x 1 daglig, ville foretrække dosering x 2., mens 41 % af patienterne, som var doseret x 2 dagligt, ville foretrække dosering x 1 dagligt. 48 % af patienterne mente af dosering x 1 dagligt ville passe fint ind i deres daglige rytme, mens kun 31 % af patienterne følte, at dosering x 2 dagligt ville passe ind i dagsrytmen. [43].

Figur 3: Flertallet foretrækker inhalation en gang dagligt fra studie af Dale et al.



6.2 Øvrige forhold i patientpopulationen

Patientpopulationen med astma og KOL er generelt set dårligere uddannet og har lavere tilknytning til arbejdsmarkedet end befolkningen som helhed. [51] Uddannelsesniveau har indflydelse på patientens adherence lige som socioøkonomiske forhold kan spille en rolle, afhængigt af opbygningen af tilskudssystemet og andre eksterne vilkår. [15]

KOL patienter er ligeledes ældre og både KOL- og astmapatienter lider også i en række tilfælde af en eller flere comorbiditeter. [51] Dette kan give et ekstra behov for at sikre så enkel dosering som muligt. Såfremt adherence/compliance reduceres yderligere hos denne i forvejen sårbare patientgruppe kan det forventes at have betydelig negative konsekvenser for behandlingsresultatet og dermed også for den samlede sundhedsøkonomi som vist ovenfor.

Dette er i tråd med anbefalingen den analyse som Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har fået foretaget om konsekvenserne af revurderingen af kardiovaskulær medicin , hvor forfatterne skriver, at det er ”*afgørende*” at få identificeret sårbare patientgrupper forud for fremtidige revurderinger. [2]

I forhold til fremtidig tilskudsstatus bør det derfor også spille ind, at der kan være fysiske barrierer i forhold til at følge den anviste behandling på grund af eksempelvis gigt, nedsat syn eller andet. Hvilket taler for at lægerne har let adgang til at udskrive den relevante behandling med en administration, som patienterne kan håndtere på grund af eventuelle comorbiditeter.

7 Anbefalinger om principper for tilskud

Det er GSKs anbefaling, at kriterierne for fremtidig tilskudsstatus for ATC-gruppe R03 i videst muligt omfang understøtter nationale (DLS) og internationale (GOLD/GINA) guidelines, herunder særligt adgangen til kombinationsbehandling.

Adgangen til det brede udvalg af forskellige inhalatorer bør derfor bevares. Derved gives patient og læge bedst mulighed for at vælge en inhalatortype, som passer bedst muligt til den konkrete patient. Når patient og læge i samarbejde har valgt den for patienten mest hensigtsmæssige inhalatortype, bør administration af behandlingen ske i så få inhalatorer som muligt, eksempelvis ved anvendelse af kombinationsbehandling i en enkelt inhalator (FDC), da dette har betydelige kliniske og sundhedsøkonomiske fordele.

Dagens behandling af KOL er ikke optimal. Eksempelvis ved behov for standardinhalationsbehandling i kombination (ICS/LABA) tages denne langt overvejende to gange dagligt, hvilket bevirker lavere compliance og dermed dårligere behandlingseffekt end ønskeligt. [26] Den ringere behandlingseffekt kommer ikke blot til udtryk i effekten på selve sygdommen, men afspejles også i ringere livskvalitet hos en stor gruppe af patienter. [26] Bedre adherence medfører derfor også lavere samlet træk på sundhedsvæsenets ressourcer. [31]

Kriterierne for medicintilskud til behandling af patienter med astma/ KOL bør derfor understøtte det højest mulige niveau af adherence/compliance.

Der er således et klart behov for fortsat at sikre enkel adgang til et varieret behandlingstilbud, som kan bedre patienternes compliance og dermed medføre mere effektiv behandling med deraf følgende bedret livskvalitet, færre sygedage og reducerede omkostninger for sundhedsvæsenet.

8 Bilag: Uddybende detaljer om det islandske studie [8]

Studiets baggrund

De islandske myndigheder gennemførte i 2010, med henvisning til omkostningerne, en ændring af tilskudsbetingelserne, således at tilskud til kombinationsbehandling med ICS/LABA administreret i én inhalator blev begrænset, mens der stadig var tilskud til kombinationsbehandling administreret i to separate inhalatorer.

En islandsk forskergruppe gennemførte et registerstudie omfattende mere end 8200 patienter med fuld eller delvis kontrol[1] af deres KOL med henblik på at identificere ændring i forbrugsmønstret af inhalationssteroider og langtidsvirkende beta-2-agonister (ICS/LABA) og de deraf følgende konsekvenser for forbrug af anden medicin (orale kortikosteroider (OCS) til behandling af eksacerbationer), korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA) til anfaldsbehandling) samt brug af sundhedssystemet (ambulante besøg) før og efter ændring af tilskudssystemet. Tidspunkt for ændring benævnes i det følgende ”indeksdatoen”.

Studiet gennemførtes ved at sammenholde data fra patientjournaler og den islandske medicindatabase. Effektmålene omfattede: antal fixed dose combinations (FDC), ICS, LABA, OCS og SABA ordineret før og efter indeksdatoen. Desuden opgjordes antallet af lægebesøg af enhver årsag (besøg hos alment praktiserende læger, lungespecialister og allergologer) for perioden et år forud for og et år efter indeksdatoen. Det var ikke muligt at opgøre antallet af hospitalsbesøg/indlæggelser.

Resultater

Som forventet sås en nedgang i antallet af ordinerede kombinationsbehandlinger (fixed dose combinations FDC) på 47,8 %. I absolutte tal var det en reduktion fra 197,5 til 103,1 ordinationer af FDC per 100 patientår.

Mod forventning sås en samtidig reduktion på 68 % i antallet af ordinationer af ICS monoterapi (127,9 vs 40,9 ordinationer per 100 patientår). I modsætning hertil – og forventeligt - steg antallet af ordinationer af LABA med 611 % (fra 1,7 til 12,1 ordinationer per 100 patientår).

En af de betydeligste konsekvenser var, at 27 - 54 % af patienterne med mild eller moderat sygdom helt ophørte med at tage medicin for deres luftvejslidelse.

Mål for sygdomskontrol

Efter fjernelse af tilskuddet til kombinationsbehandling steg antallet af ordinationer af orale kortikosteroider og korttidsvirkende beta-2-agonister. Omfanget af ordination af orale

[1] Patienter som havde fået mere end én oral steroidkur eller mere end to SABAs defineredes som ikke-kontrollerede.

kortikosteroider øgedes med 76,3 % (fra 16,0 til 28,2 ordinationer per 100 patientår), mens ordination af korttidsvirkende beta-2-agonister øgedes med 51,2 % (fra 37,5 til 56,7 ordinationer per 100 patientår).

I perioden efter indeksdatoen sås samtidig en stigning på 44 % (fra 79,8 til 114,9 besøg per 100 patientår) i antallet af besøg hos lægen.

Sammenfatning

Samlet set dokumenterer studiet, at begrænsning af tilskuddet til kombinationer af ICS/LABA som ventet medførte et væsentligt fald i anvendelsen af disse. Der sås dog også et betydeligt fald i ordinationen af inhalationssteroid som monoterapi, mens der sås en mindre stigning i forbruget af LABA. Dette var dog langt fra tilstrækkeligt til at kompensere for faldet i forbrug af kombinationsbehandling.

En relativt stor gruppe (27-54 %) af patienter med mild til moderat astma/KOL ophørte helt med at anvende medicin for deres luftvejslidelse, hvilket må give anledning til bekymring for opretholdelse af relevant sygdomskontrol.

Som konsekvens af dette skifte i forbrug sås der en øgning af indikatorer på nedsat sygdomskontrol i form af øget forbrug af orale kortikosteroider og korttidsvirkende beta-2 agonister.

Selv i gruppen af patienter med sværest sygdom (defineret som continous users) sås der et fald i forbruget af FDC (ICS/LABA) behandling. Det var samtidig den gruppe, som havde det største fald i sygdomskontrol, vist ved øget forbrug af orale kortikosteroider og kortidsvirkende beta-2 agonister.

Forfatteren konkluderer, at ændringer i tilskud til lægemidler kan medføre utilsigtede kliniske konsekvenser og derfor bør implementeres med forsigtighed.

9 Referencer

[1] Region Syd - Sygehus Lillebælt, »KOL-patienter får ikke nok ud af medicinen (pressemeddelelse),« 2013. [Online]. Available: http://www.sygehuslillebaelt.dk/wm436288.

[2] »Konsekvensen af en revurdering med fokus på ændret tilskudsstatus til kardiovaskulær medicin: Analyser af sammenhænge mellem ændret tilskudsstatus og medicin compliance, blodtrykskontrol og kontakter til almen praksis/sygehus.,« Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2013.

[3] J. Flensted-Jensen og A. Brandt, »Tidlig opsporing af KOL skal prioriteres højt«.*Ugeskr Laeger 2013 Apr 29;175(18):1243.*

[4] R. Mossing og G. Nielsen, »De samfundsøkonomiske omkostninger ved astma i Danmark i 2000«.*Ugeskrift for Læger 2003;165(26):2646-9..*

[5] A. Løkke, O. Hilberg, P. Tønnesen, R. Ibsen, J. Kjellberg og P. Jennum, »Direct and indirect economic and health consequences of COPD in Denmark: a national register-based study: 1998-2010«.*BMJ Open. 2014 Jan 6;4(1):e004069.*

[6] S. Accordini, A. Corsico, M. Braggion, M. Gerbase, D. Gislason, A. Gulsvik, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, R. Jõgi, I. Pin, Y. Schoefer, M. Bugiani, L. Cazzoletti, I. Cerveri, A. Marcon og R. de Marco, »The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults.«.*Int Arch Allergy Immunol. 2013;160(1):93-101..*

[7] L. Keiding, »Astma, allergi og anden overfølsomhed i Danmark – og udviklingen 1987-1994,« Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi, 1997..

[8] U. Björnsdóttir, S. Sigurðardóttir, J. Jonsson, M. Jonsson, G. Telg, M. Thuresson, I. Naya og S. Gizurarson, »Impact of changes to reimbursement of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting β2 -agonists in obstructive lung diseases: a population-based, observational study.«.*Int J Clin Pract. 2014 Jul;68(7):812-9..*

[9] GINA 2014, »Global Strategy for Asthma Management and Prevention.«.

[10] GOLD, »Global Initiative for the Diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,« 2014.

[11] Dansk Lungemedicinsk Selskab, »Danske KOL-Guidelines,« 2012.

[12] Dansk Lungemedicinsk Selskab, »Astma: Behandling.,« 2013.

[13] World Health Organization, »Adherence to Longtierm Therapies - Evidence for Action.,« Geneva WHO 2013.

[14] S. Rolnick, P. Pawloski, B. Hedblom, S. Asche og R. Bruzek, »Patient characteristics associated with medication adherence«.*Clin Med Res. 2013 Jun;11(2):54-65.*

[15] S. Tøttenborg, M. Topp, T. Ingebrigtsen og P. Lange, »Patienter med KOL har lav adhærens til inhalationsmedicin«.*Ugeskr Laeger 2014;176: V05130288.*

[16] E. Toy, N. Beaulieu, J. McHale og andre, »Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs«.*Respir Med. 2011;105(3):435-441.*

[17] T. Agh, A. Inotai og A. Meszaros, »Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease«.*Respiration. 2011;82(4):328-334.*

[18] H. Friedman, P. Navaratnam og J. McLaughlin, »Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma.«.*The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. Nov 2010;47(9):994-1000..*

[19] H. Friedman, E. Urdaneta, J. McLaughlin og P. Navaratnam, »Mometasone furoate versus beclomethasone dipropionate: effectiveness in patients with mild asthma.«.*The American journal of managed care. Jul 2010;16(7):e151-156.*

[20] P. Navaratnam, H. Friedman og E. Urdaneta, »Treatment with inhaled mometasone furoate reduces short-acting beta(2) agonist claims and increases adherence compared to fluticasone propionate in asthma patients.«.*Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Mar-Apr 2011;14(2):339-346.*

[21] C. Coleman, B. Limone og D. Sobieraj, »Dosing frequency and medication adherence in chronic disease«.*J Manag Care Pharm. 2012;18(7):527-539.*

[22] C. Coleman, M. Roberts, D. Sobieraj, S. Lee, T. Alam og R. Kaur, »Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence«.*Curr Med Res Opin. 2012;28(5):669-680.*

[23] K. Raimundo, N. Agashivala og M. Malhotra, »Impact of dosing frequency of oral treatments on adherence and persistence«.*Value in Health. 2012;15(4):A197.*

[24] S. Saini, P. Schoenfeld, K. Kaulback og M. Dubinsky, »Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases«.*Am J Manag Care. 2009;15(6):e22-33.*

[25] G. Medic, K. Higashi, K. Littlewood, T. Diez, O. Granstrom og R. Kahn, »Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: systematic review and meta-analysis«.*Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:119-131.*

[26] J. Vestbo, J. Anderson, P. Calverley og andre, »Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD«.*Thorax. 2009;64(11):939-943.*

[27] J. van Boven, E. Tommelein, K. Boussery, E. Mehuys, S. Vegter, G. Brusselle, M. Rutten-van Mölken og M. J. Postma, »Improving inhaler adherence in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a cost-effectiveness analysis.«.*Respir Res. 2014 Jun 14;15:66.*

[28] J. Gamble, M. Stevenson, E. McClean og L. Heaney, »The prevalence of nonadherence in difficult asthma.«.*American journal of respiratory and critical care medicine. Nov 1 2009;180(9):817-822.*

[29] J. Hermosa, C. Sanchez, M. Rubio, M. Minguez og J. Walther, »Factors associated with the control of severe asthma«.*The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. Mar 2010;47(2):124-130.*

[30] A. Murphy, A. Proeschel, M. Linnett, P. Bradding og R. Green, »Identifying non-adherence with asthma medication and the relationship to clinical outcomes amongst adults with difficult-

to-control asthma«.*Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;65:21.*

[31] M. Broder, E. Chang, T. Kamath og S. Sapra, »Poor disease control among insured users of high-dose combination therapy for asthma«.*Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. Jan-Feb 2010;31(1):60-67.*

[32] M. Small, P. Anderson, A. Vickers, S. Kay og S. Fermer, »Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-world observations of physicianobserved compliance and clinical/patient-reported outcomes.«.*Adv Ther 2011, 28:202–212..*

[33] P. Anderson, »Patient preference for and satisfaction with inhaler devices«.*Eur Respir Rev. 2005;14(96):109-116.*

[34] R. Hodder og D. Price, »Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat Soft Mist inhaler«.*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:381-390.*

[35] M. Schlaeppi, K. Edwards, R. Fuller og R. Sharma, »Patient perception of the DISKUS inhaler: a comparison with the Turbuhaler.«.*Br J Clin Pract 1996; 50(1): 14-19.*

[36] M. Molimard, C. Raherison, S. Lignot, F. Depont, A. Abouelfath og N. Moore, »Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care.«.*J Aerosol Med. 2003 Fall;16(3):249-54.*

[37] F. Lavorini, V. Ninane, J. Haughney, L. Bjermer, M. Molimard og R. P. Dekhuijzen, »Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma«.*Expert Opin Drug Deliv. 2013 Dec;10(12):1597-602.*

[38] F. Lavorini, A. Magnan, J. Dubus og andre, »Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD«.*Respir Med; 102 (4):593-604. 2008.*

[39] V. Giraud og N. Roche, »Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability.«.*Eur. Respir. J. 2002 19:246–251.*

[40] J. Virchow, G. Crompton, R. Dal Negro og andre, »Importance of inhaler devices in the management of airway disease.«.*Respir Med. 2008;102(1):10-19.*

[41] pro.medicin.dk, »pro.medicin.dk,« 2014. [Online]. [Senest hentet eller vist den 4 Juli 2014].

[42] Institut for Rationel Farmakoterap, »IRF konklusioner på stormøde om KOL,« IRF, 3. februar 2011.

[43] P. Dale, E. Elder, N. Vyas, S. O'Regan og D. R. H. Price, »Asthma control and medication taking behaviours: a survey of patient preference in Europe«.*2011.*

[44] GINA, »Global Strategy for Asthma Management and Prevention,« 2013.

[45] S. Stoloff, D. Stempel, J. Meyer, R. Stanford og J. Carranza Rosenzweig, »Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies.«.*J Allergy Clin Immunol. 2004 Feb;113(2):245-51.*

[46] B. G. Bender, »Nonadherence in chronic obstructive pulmonary disease patients: what do we know and what should we do next?«.*Curr Opin Pulm Med. 2014 Mar;20(2):132-7.*

[47] A. Dignass, B. Bokemeyer, T. Stijnen og H. Veerman, »Daily versus twice-daily mesalazine

(pentasa) on relief of rectal bleeding and stool frequency: Results from a multinational randomised controlled trial«.*Gastroenterology. 2009;136(5):A685.*

[48] J. Stocks, J. Johnson og P. Baroldi, »Patient preference for once-daily treatment with extended-release topiramate (SPN-538)«.*Epilepsy Currents. 2012;12(1).*

[49] D. Price, A. Robertson, K. Bullen, C. Rand, R. Horne og H. Staudinger, »Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study«.*BMC pulmonary medicine. 2010;10:1.*

[50] D. Price, A. Lee, E. Sims, L. Kemp, E. Hillyer, A. Chisholm, J. von Ziegenweidt og A. Williams, »Characteristics of patients preferring once-daily controller therapy for asthma and COPD: a retrospective cohort study«.*Prim Care Respir J. 2013 Jun;22(2):161-8.*

[51] Sundhedsstyrelsen, »Danskernes Sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2013«.

Lægemiddel
Industri
Foreningen

Lersø Parkallé 101
2100 København Ø
Telefon 39 27 60 60
Telefax 39 27 60 70

info@lif.dk
www.lif.dk

Medicintilskudsnævnet

medicintilskudsnaevnet@dkma.dk

Dato: 06-08-2014

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af astma og KOL

Sundhedsstyrelsen har den 10. juni 2014 indkaldt bidrag, som kan være relevante i forbindelse med Medicintilskudsnævnets arbejde med revurdering af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af astma og KOL.

Lif takker for muligheden for at afgive sine bemærkninger.

Lif konstaterer, at revurderingen af astma- og KOL-området bliver den første revurdering efter, at Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har offentliggjort sin rapport om konsekvenserne af revurderingerne af lægemidler, der anvendes i behandlingen af forhøjet blodtryk. Lif opfordrer overordnet til, at Sundhedsstyrelsen sikrer, at rapportens overvejelser omkring behovet for et bredere og mere fyldestgørende beslutningsgrundlag i forbindelse med revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus efterleves i forbindelse med kommende revurderinger, herunder revurderingen af lægemidler, der anvendes i behandlingen af astma og KOL.

Lif vil nedenfor redegøre nærmere for sine synspunkter.

Baggrund

Regeringen og Danske Regioner besluttede i forbindelse med økonomiaftalen for 2014 at styrke indsatsen over for astma og KOL ved et målrettet fokus på udarbejdelse og implementering af nationale kliniske retningslinjer og styrket indsats i forhold til tidlig opsporing.

Initiativet gennemføres med henblik på at løfte kvaliteten i behandlingen af lungesygdomme og hilses derfor også velkomne af Lif. Astma og KOL rammer hvert år mange danskere med store konsekvenser for den enkelte og for samfundet[1]:

Astma:

- 325.000 voksne danskere lider af astma.
- Forekomsten af astma er 50 pct. højere blandt borgere med ingen eller kort uddannelse i forhold til borgere med længere uddannelse.

[1] Nedenstaende fakta er baseret på oplysningerne i Lungeforeningens publikation: Sundere Lunger – livet igennem, 30. april 2013.

- Der ses årligt 10.000 akutte indlæggelser som følge af astma og 50 dødsfald.
- Voksne med astma taber årligt 5,3 ugers arbejdsindsats i forhold til jævnaldrende uden astma.

KOL:

- 430.000 danskere har nedsat lungefunktion som ved KOL, og 50.000 danskere lider af svær eller meget svær KOL.
- Danmark har den højeste KOL-sygelighed – og -dødelighed i Vesteuropa.
- Forekomsten af KOL er dobbelt så høj blandt borgere med ingen eller kort uddannelse i forhold til borgere med mellemlang eller lang uddannelse, og KOL er den sygdom, der bidrager mest til den samlede ulighed i sygelighed og dødelighed i Danmark.
- KOL er den hyppigste enkeltårsag til akutte indlæggelser af voksne med ca. 25.300 indlæggelser årligt.
- KOL er den hyppigste enkeltårsag til genindlæggelser.
- Ca. 5.900 dør hvert år som følge af KOL.

De samfundsmæssige omkostninger til sygdommene og deres følgevirkninger estimeres af Danmarks Lungeforening til ca. 20 mia. kr. årligt, hvoraf udgifterne til medicin udgør ca. 1 mia. kr. årligt. Der er således god grund til en målrettet indsats med henblik på at øge behandlingskvaliteten.

Kvalitetsløft forudsætter fortsat let og lige adgang til et bredt udvalg af lægemidler

Lægemidler spiller en stor rolle for den behandlingskvalitet, som kan tilbydes i behandlingen af lungesygdomme i det danske sundhedsvæsen. Revurderingen af medicintilskuddene får derfor også stor betydning for, hvorvidt regeringen og regionernes ambitioner om at løfte behandlingsområdet kan realiseres.

Skal lægemidler bidrage til et generelt løft af behandlingsområdet, forudsætter det fortsat let og lige adgang til et bredt udvalg af lægemidler. Lægemiddeludvalget skal være bredt, fordi patienter med samme lidelse ikke vil opleve samme gavn af samme lægemiddel. Et bredt udbud af lægemidler giver flere behandlingsalternativer og øger dermed chancen for, at flere patienter forbliver i behandling og kan behandles med en tilfredsstillende effekt. Det brede lægemiddeludvalg skal understøttes af den generelle tilskudsordning, fordi al erfaring viser, at lægemidler, der ikke er omfattet af den generelle tilskudsordning, kun i meget begrænset omfang finder anvendelse i det danske sundhedsvæsen.

Derfor er det afgørende, at revurderingen af lægemidlers tilskudsstatus baseres på et fyldestgørende beslutningsgrundlag.

Behov for et mere fyldestgørende beslutningsgrundlag i forbindelse med revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har netop fået udarbejdet en rapport om konsekvenserne af revurderingen af lægemidler, der anvendes i behandlingen af forhøjet blodtryk. Rapportens analyser viser bl.a.:

- At der er socioøkonomiske forskelle i anvendelsen af lægemidler. Patienter med lang uddannelse og høj indkomst har en signifikant større tendens til at benytte de nye og patenterede lægemidler. Denne tendens forstærkes i forbindelse med en tilskudsomlægning.

- At der særligt i forbindelse med skift mellem lægemiddelgrupper opstår et større behandlingsfrafald for de patienter, der skifter medicin, end det er tilfældet med de patienter, der forbliver i behandling med det samme lægemiddel. I et kvalitetsmæssigt perspektiv illustrerer dette efter Lifs opfattelse nødvendigheden af ikke at "tvinge" velbehandlede patienter til et medicinskifte.

- At der i forløbet op til og efter omlægningen af medicintilskud har været et øget antal indlæggelser, ambulante kontakter samt et øget antal kontakter til praktiserende læger. Undersøgelsen kan hverken bekræfte eller afkræfte, at det øgede antal indlæggelser samt kontakter til ambulatorier og praktiserende læger er et resultat af medicintilskudsomlægningen, men det er et faktum, at der parallelt med revurderingen og medicintilskudsomlægninger ses en øget kontakt til alle dele af sundhedsvæsenet.

I lyset af disse resultater overvejer man i rapporten behovet for fremadrettet at styrke beslutningsgrundlaget for de afgørelser, der træffes i forbindelse med revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus. Konkret anføres det, at forudgående analyser af complianceprofiler og patientkarakteristika vil kunne kvalificere de tilskudsbeslutninger, der træffes i forbindelse med revurderinger af lægemidlers tilskudsstatus.

Lif er enig i, at der er et generelt behov for at styrke beslutningsgrundlaget forud for afgørelser om lægemidlers tilskudsstatus. En væsentlig del af den moderne lægemiddeludvikling sigter i dag mod at optimere lægemidlers bivirknings-, compliance- og convenienceprofil for herved at fastholde en større andel af patienter i nødvendig behandling. Dette forhold gør sig også gældende på astma- og KOL-området, hvor lægemiddel, device og korrekt inhalationsteknik har stor betydning for den effekt, som den enkelte patient oplever af den medicinske behandling.

Lif skal ligeledes opfordre Sundhedsstyrelsen til at styrke den økonomiske analyse i styrelsens beslutningsgrundlag. Der er lang praksis for, at styrelsens inddragelse af økonomiske hensyn i tilskudssager er baseret på simple prissammenligninger. Simple prisanalyser kan i princippet udgøre et fyldestgørende økonomisk beslutningsgrundlag, såfremt medicinskiftene ikke forventes at have afledte behandlingsmæssige konsekvenser. Når medicinskiftene er forbundet med afledte omkostninger, er metoden imidlertid ikke fyldestgørende, og nævnet bør i sit beslutningsgrundlag inddrage overvejelser omkring de mulige afledte økonomiske konsekvenser af nævnets indstilling. Sundhedsministeriets undersøgelse af revurderingen af blodtryksområdet illustrerer netop, at der parallelt med revurderingerne er en betydelig meraktivitet i det primære og sekundære sundhedsvæsen, som vil være relevant at inddrage i forbindelse med den økonomiske analyse.

Lif anerkender, at sådanne parametre sporadisk er blevet inddraget i revurderingsafgørelserne, særligt på det psykiatriske område. Men Lif efterlyser, at disse forhold dokumenteres og inddrages systematisk i revurderingsafgørelserne. Såfremt disse parametre ikke systematisk indgår i myndighedernes tilskudsbeslutning, vil udviklingen af nye produkter kun i ringe omfang komme danske patienter til gode.

Lif skal derfor i forlængelse af overvejelserne i Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses undersøgelse af revurderingsparadigmet opfordre til, at systematiske analyser af sådanne forhold fremadrettet indgår i det beslutningsgrundlag, der ligger til grund for Medicintilskudsnævnets indstilling, herunder Medicintilskudsnævnets indstilling om revurdering af tilskudsstatus for lægemidler, der anvendes i behandlingen af astma og KOL.

Venlig hilsen

Søren Beicker Sørensen
Chefkonsulent

Sundhedsstyrelsen
Medicintilskudsnævnet
Axel Heides Gade 1
2300 København S

6. august 2014

Vedr. revurderingen af lægemidler i ATC-gruppe R03

Norpharma A/S markedsfører lægemidlet Flutiform®. Flutiform® er et kombinationspræparat til behandling af astma bestående af fluticasonpropionat (inhalationssteroid) og formoterol (langtidsvirkende β_2 agonist).

Norpharma A/S mener ikke at revurderingen af Flutiform® bør give anledning til ændringer i forhold til nuværende tilskudsstatus på baggrund af:

- **Kliniske undersøgelser har påvist at Flutiform® er mindst lige så effektivt og sikkert som øvrige faste kombinations præparater (Seretide® og Symbicort®)**
- **Flutiform® er væsentlig billigere end alle andre spray kombinationspræparater**
- **Flutiform® er markant billigere end enkelt stofferne givet separat**
- **Flutiform® findes som det eneste spray kombinationspræparat i tre styrker**
- **Astmapatienter er forskellige hvad angår præference og koordineringsevne, og derfor er det nødvendigt med lige adgang til både spray og pulver inhalator som kombinationspræparat**

Kommentar til kommende revurdering af lægemidler i ATC-gruppe R03

Flutiform® er markedsført som en spray inhalator (pMDI) i 3 styrker:

Tabel 1. Doser og tilskudspriser for Flutiform®

Navn / styrke	Doser*	Tilskudspris DKK**
Flutiform® 50+5	120	348,95
Flutiform® 125+5	120	435,65
Flutiform® 250+10	120	525,65

*120 doser svarer til en måneds behandling
** Priser pr 4/8-2014

Norpharma A/S

Frydenlundsvej 30 · DK-2950 Vedbæk · Tel. +45 45 17 48 00 · Fax +45 45 17 48 29
E-mail: norpharma@norpharma.dk · www.norpharma.dk · CVR 17 98 19 94

Flutiform er indiceret til regelmæssig behandling af astma, hvor anvendelse af et kombinationsprodukt (inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist) er hensigtsmæssigt:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationssteroid og brug af korttidsvirkende β_2-agonist ved behov,

eller

- hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist

Flutiform® 50 mikrogram/5 mikrogram pr. afmålt dosis er indiceret til voksne og unge i alderen 12 år og derover. Flutiform® 125 mikrogram/5 mikrogram pr. afmålt dosis er indiceret til voksne og unge i alderen 12 år og derover. Flutiform® 250 mikrogram/10 mikrogram pr. afmålt dosis er indiceret til voksne over 18 år.

Klinisk effekt

Flutiform® kombinerer et potent inhalationssteroid (fluticasonpropionat) med den langtidsvirkende β_2 agonist med den hurtigst indsættende effekt (formoterol). Dermed opnår patienten i behandling med Flutiform® en effektiv og hurtigtvirkende behandling (Frois et al 2009).

Formoterol er påvist at have en hurtigere indsættende effekt end salmeterol i flere kliniske undersøgelser (Lotvall et al, 2008; Palmquist et al, 1999), hvilket ligeledes anerkendes i GINA (Global Initiative for Asthma) guidelines 2014

Flutiform® er undersøgt i to forskellige head-to-head studier overfor henholdsvis Seretide® og Symbicort®. Undersøgelserne konkluderede, at Flutiform® er mindst lige så effektivt og lige så sikkert som både Symbicort® og Seretide®. Flutiform® har dog - sammenlignet med Seretide® - den fordel, at effekten indtræder signifikant hurtigere (Bodzenta-Lukaszyk, 2011; Bodzenta – Lukaszyk, 2012).

Sikkerhed

Behandling med kombinationsprodukter til astmapatienter (inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist) er vist at give bedre astma kontrol målt som effekt på symptomer, lungefunktion, brug af p.n. medicin samt ikke mindst, færre eksacerbationer sammenlignet med behandling med inhalationssteroid alene (Bateman et al, 2004; Pauwells et al, 1997).

Samtidig er det vist at kombinationsbehandling (inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist) er steroidbesparende sammenlignet med en behandling med inhalationssteroid alene. (Bateman et al,2004; Pauwells et al, 1997).

De netop reviderede 2014 GINA guidelines anbefaler at der tillægges en langtidsvirkende β_2-agonist frem for at øge dosis af inhalationssteroid. Ydermere anbefaler GINA guidelines at patienter kan startes op i et kombinationsprodukt (inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist), hvis astmakontrol ikke kan opnås med en korttidsvirkende β_2-agonist alene. (GINA Guidelines 2014).

Frydenlundsvej 30 · DK-2950 Vedbæk · Tel. +45 45 17 48 00 · Fax +45 45 17 48 29
E-mail: norpharma@norpharma.dk · www.norpharma.dk · CVR 17 98 19 94

Compliance

Flutiform® er markedsført i tre forskellige styrker. Flere forskellige styrker muliggør en lettere dosering af astmamedicin. Dosering af astmamedicin skal være individuel og afhængig af sygdommens sværhedsgrad for at sikre patientens compliance.
Ifølge GINA guidelines bør patienten altid trappes ned i inhalationssteroid dosis når astmakontrol er nået. GINA guidelinies anfører samtidig, at det er en fordel med færre forskellige inhalationssystemer, hvorfor det er en fordel for både læge og patient at Flutiform® findes i tre forskellige styrker

Valg af inhalator

Ved valg af inhalator skal patientens inhalationsteknik, præference og pris tages med i betragtning (Dansk Lungemedicinsk Selskab, 2013).

En uafhængig ekspert rapport fra ERS/ISAM (European Respiratory Society/International Society for Aerosols in Medicine) har beskrevet hvilke forhold, der bør tages i betragtning ved udskrivning af et inhalationspræparat. En væsentlig konklusion fra denne rapport er, at ikke alle inhalatorer kan anvendes til alle patienter (Laube et al, 2011).

Tabel 2. Valg af inhalator*

Hvordan skal man vælge den rette inhalator til patienter med hhv. god og dårlig koordineringsevne?			
God koordineringsevne		**Dårlig koordineringsevne**	
Inspiratorisk flow > 30 l min	**Inspiratorisk flow < 30 l min**	**Inspiratorisk flow > 30 l min**	**Inspiratorisk flow < 30 l min**
pMDI	pMDI	pMDI + Spacer	pMDI + Spacer
BA-pMDI		BA-pMDI	
DPI		DPI	
nebulisator	nebulisator	nebulisator	nebulisator

*pMDI (spray), BA-pMDI (breath activated spray), DPI (pulver)
Se Bilag 1 for oversigt over spray og pulver kombinationspræparater på det danske markedet

Den generelle forskel på en spray inhalator og en pulver inhalator er, at patienten der er i behandling med en pulver inhalator, skal kunne generere et vist inspiratorisk flow for at pulveret kan inhaleres og for derved at få maksimalt udbytte af medicinen. Omvendt skal patienten i behandling med en spray kunne evne at koordinere udløsning af dosis og inhalation (se tabel 2)

Ovenstående rapport fra ERS/ISAM konkluderer at der er behov for adgang til såvel inhalationsspray som pulverinhalator som kombinationspræparat (inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist). Adgang til dette sikres udelukkende ved bibeholdelse af generelt tilskud til både spray og pulver inhalatorer.

Pris [1]

Flutiform® er blandt de billigste inhalationsspray kombinationspræparater (inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist) på markedet og markant billigere end andre spray kombinationer i den højeste styrke.

Frydenlundsvej 30 · DK-2950 Vedbæk · Tel. +45 45 17 48 00 · Fax +45 45 17 48 29
E-mail: norpharma@norpharma.dk · www.norpharma.dk · CVR 17 98 19 94

Tabel 3. Tilskudspriser (gennemsnit over 6 takstperioder)[1]

Handelsnavn	Tilskudspris, lave styrker	Indeks
flutiform® (50 + 5)	348,95	100
Seretide®	N/A	
Innovair®	N/A	

Handelsnavn	Tilskudspris, mellem styrker	Indeks
flutiform® (125 + 5)	435,65	100
Seretide® (25/125)	541,50	124,3
Innovair® (100/6)	449,11	103,1

Handelsnavn	Tilskudspris, høje styrker	Indeks
flutiform® (250 + 10)	525,65	100
Seretide® (25/250)	793,75	151,0
Innovair® (100/6)	N/A	

Se bilag 2 for samlet oversigt over priser på kombinationspræparater på det danske markedet

Ydermere er Flutiform® blandt de absolut billigste kombinationspræparater per dosis, både blandt pulver og sprayinhalatorer. (Se bilag 2)

Besparelsespotentiale ved skift til Flutiform® i den høje styrke[1]
Flutiform® er den billigste inhalationsspray på det danske markedet
I mellem styrken er Flutiform® billigere end Innovair® og signifikant billigere end Seretide®. I den høje styrke er Flutiform® signifikant billigere end Seretide®. Innovair® markedsføres ikke i en høj styrke

Således vil der være et besparelsespotentiale for alle styrker hvis patienter blev skiftet over på Flutiform® fremfor Seretide® eller Innovair®.

Det væsentligste besparelsespotentiale vil være i de høje styrker, hvor Flutiform® 250+10 er markant billigere end den ækvipotente dosis af Seretide® inhalationsspray (25/250).

Tilskudsprisen for Flutiform® 250+10 er på 525,65 kr., mens tilskudsprisen for Seretide® inhalationsspray (25/250) er på 793,75 kr. Begge produkter har indikation til astma, og begge produkter har 120 doser, svarende til 30 dages behandling.

Den *månedlige besparelse ved at skifte én patient* fra Seretide (25/250) til Flutiform® (250+10) er således 268,10 kr.

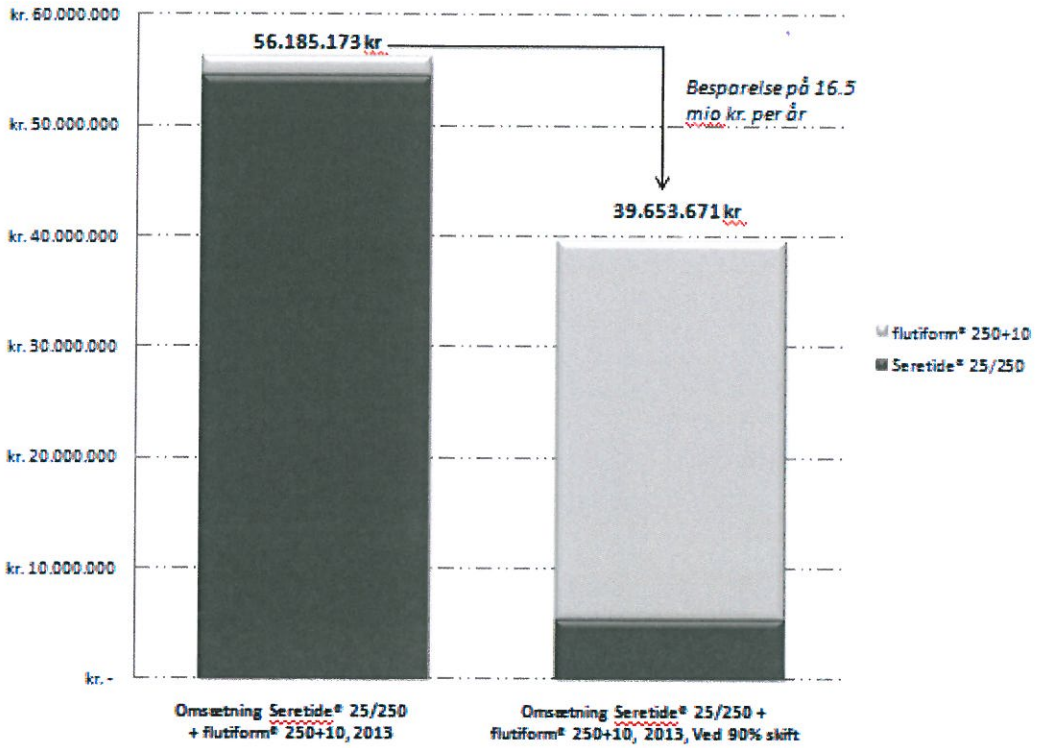
Den *årlige besparelse per patient* er ikke mindre end 3217,20 kr. (under antagelse af fuld compliance).

1. Tilskudsprisen er baseret på prisen over de sidste 6 taksperioder. Fra 26.5 – 2014 til 4.8. 2014. For dagsaktuelle priser, se www.medicinpriser.dk

Frydenlundsvej 30 · DK-2950 Vedbæk · Tel. +45 45 17 48 00 · Fax +45 45 17 48 29
E-mail: norpharma@norpharma.dk · www.norpharma.dk · CVR 17 98 19 94

Forbrug af Seretide® inhalationsspray (25/250) og Flutiform® 250+10 i 2013, ses i figur 1, hvor der ligeledes angives besparelsespotentialets størrelse, hvis 90% af alle Seretide® 25/250 patienter blev skiftet til Flutiform® 250+10

Figur 1. Muligt besparelsespotentiale ved skift fra Seretide® 25/250 til Flutiform® 250+10, baseret på 2013 forbrug



Som det fremgår af figur 1 vil der være en årlig direkte besparelse på **16.531.502** kr. hvis 90%[2] af de patienter der er i behandling med Seretide® 25/250 skiftes over på Flutiform® 250+10 (Se bilag 3).

Ydermere er Flutiform® kombinationsspray signifikant billigere end den frie kombination af inhalationssteroid (fluticasonpropionat) og langtidsvirkende β_2-agonist (formeterol) givet hver for sig. Prissammenligning mellem Flutiform® og enkeltstofferne (Oxis®)/(Flixotide®) viser at der er en merudgift på op til 84% ved, at bruge stofferne hver for sig i forhold til Flutiform® kombinationspræparat (Se bilag 4).

2. 90% skift er valgt da den væsentligste forskel på indikationen for Flutiform® 250+10 og Seretide® 25/250, er at flutiform har indikation fra 18 år, mens Seretide® har fra 12 år. Det må således antages at patienter mellem 12-18 år i behandling med Seretide ® 25/250 må forblive på denne behandling. . Dette antal er skønsmæssigt sat til 10%, hvilket må forventes at være absolut maksium, da høj dosis inhalationssteroid hovedsagligt anvendes til behandling af svær astma.

Frydenlundsvej 30 · DK-2950 Vedbæk · Tel. +45 45 17 48 00 · Fax +45 45 17 48 29
E-mail: norpharma@norpharma.dk · www.norpharma.dk · CVR 17 98 19 94

Konklusion
På baggrund af ovenstående finder Norpharma A/S, at revurderingen for Flutiform® ikke bør give anledning til ændringer i forhold til nuværende tilskudsstatus.

Med venlig hilsen

Mette Skovdal

Medical Market Access Manager
Email : msk@norpharma.dk
Telefon : +45 26167136

Referencer

Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels R, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL Study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.

Bodzenta-Lukaszyk A, Buhl R, Balint B, Lomax M, Spooner K. Fluticasone/formoterol combined in a single aerosol inhaler vs. budesonide/formoterol for the treatment of asthma: a non-inferiority trial. Journal of Asthma 12. 2012 Dec;49(10):1060-70

Bodzenta-Lukaszyk A, Dymek A, McAulay K, Mansikka H. Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an openlabel, randomized study. BMC Pulmonary Medicine 2011 11:28 (b).

Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma: Behandling. Udarbejdet af: Celeste Porsbjerg, Vibeke Backer, Hans Christian Siersted, Kirsten Sidenius, Ole Hilberg, Charlotte Suppli Ulrik, Uffe Bødtger, Peter Plaschke og Karin Assing Dahl Udarbejdet 01.04.2013. Revision 01.05.2015. Tilgængelig på: http://www.lungemedicin.dk/fagligt/39-astma-behandling.html#FarmakologiskBehandling

Frois C, Wu EQ, Ray S, Colice GL. Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. Clin Ther 2009 Dec;31(12):2779-803.

Gina Guidelines: "The Global Initiatives for Asthma". Organisation der arbejder for at lave *"evidence based Guidlines for asthma managemenet"*. Lanceret i 1993 som et samarbejde mellem National Institutes of Health, USA og WHO. Senest revideret i maj 2014. http://www.ginasthma.org/

Laube B.L., Janssens H.M. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies: ERS/ISAM task force report. Eur Respir J 2011; 37: 1308-1331.

Lotvall J, Ankerst J. Long duration of airway but not systemic effects of inhaled formoterol in asthmatic patients. Respir Med 2008 Mar;102(3):449-56.

Murphy, K.R, Bender, B.G.: Treatment of moderate to severe asthma: Patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. Journal of Asthma and Allergy 2009:2 63-72

Palmqvist M, Ibsen T, Mellen A, Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med 1999 Jul;160(1):244-9

Pauwels et al. Effect of inhaled Formoterol and Budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997;337:1405-11.

Frydenlundsvej 30 · DK-2950 Vedbæk · Tel. +45 45 17 48 00 · Fax +45 45 17 48 29
E-mail: norpharma@norpharma.dk · www.norpharma.dk · CVR 17 98 19 94

Bilagsoversigt

1: Oversigt over inhalationstyper for kombinationspræparater på det danske marked

2: Priser for kombinationspræparater på det danske marked

3: Beregning af besparelsespotentiale ved skift til flutiform® 250+10 fra Seretide® 25/250

4: Pris for flutiform sammenlignet med enkeltstofferne givet separat

Bilag 1: Oversigt over inhalationstyper for kombinationspræparater på det danske marked

Pulver (DPI)
Lave styrker
Symbicort® Turbohaler®
Seretide® Diskos®

Spray (MDI)
Lave styrker
flutiform®

Mellem styrker
Symbicort® Turbohaler®
Seretide® Diskos®
AirfluSal forspiro
Relvar elipta
Bufomix Easyhaler
DuoResp Spiromax

Mellem styrker
flutiform®
Seretide® Spray
Innovair®

Høje styrker
Symbicort® Turbohaler®
Seretide® Diskos®
AirfluSal forspiro
Relvar elipta
Bufomix Easyhaler
DuoResp Spiromax

Høje styrker
flutiform®
Seretide® Spray

Handelsnavn	Indholdstoffer	Inhalator	Styrker
flutiform®	Fluticasonpropionat + Formoterol	Spray	**3**
Seretide® Spray	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Spray	**2**
Innovair®	Beclometason + Formoterol	Spray	**1**
Symbicort® Turbohaler®	Budesonid + Formoterol	pulver	**3**
Seretide® Diskos®	Fluticasonpropionat + Salmeterol	pulver	**3**
AirfluSal forspiro	Fluticasonpropionat + Salmeterol	pulver	**2**
Relvar elipta	fluticasonfuroat + vilanterol	pulver	**2**
Bufomix Easyhaler	Budesonid + Formoterol	pulver	**2**
DuoResp Spiromax	Budesonid + Formoterol	pulver	**2**

Bilag 2: Priser for kombinationspræparater på det danske marked

Handelsnavn	Indholdstof	Inhalator type	Dosis µg	Doser	Tilskudspris*	Pris per inhalation
Lave styrker						
Flutiform®	Fluticasonpropionat + Formoterol	Spray	50 + 5	120	kr. 348,95	**kr. 2,9**
Seretide® Diskos®	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Pulver	50 + 100	60	kr. 260,90	kr. 4,3
Symbicort® Turbohaler®	Budesonid + Formoterol	Pulver	80 + 4,5	120	kr. 477,45	kr. 4,0
Mellem styrker						
Flutiform®	Fluticasonpropionat + Formoterol	Spray	125 + 5	120	kr. 435,65	**kr. 3,6**
Seretide® Diskos®	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Pulver	50 + 250	60	kr. 423,84	kr. 7,1
Seretide® Spray	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Spray	125 + 25	120	kr. 541,50	kr. 4,5
Symbicort® Turbohaler®	Budesonid + Formoterol	Pulver	160 + 4,5	60	kr. 336,42	kr. 5,6
Symbicort® Turbohaler®	Budesonid + Formoterol	Pulver	160 + 4,5	120	kr. 456,36	kr. 3,8
Symbicort® Turbohaler®	Budesonid + Formoterol	Pulver	160 + 4,5	360	kr. 1.352,90	kr. 3,8
Innovair®	Beclometason + Formoterol	Spray	100 + 6	120	kr. 449,11	kr. 3,7
AirfluSal forspiro	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Pulver	50+250	60	kr. 373,65	kr. 6,2
Relvar elipta	fluticasonfuroat + vilanterol	Pulver	92/22	30	kr. 452,20	kr. 15,1
Relvar elipta	fluticasonfuroat + vilanterol	Pulver	92/23	90	kr. 1.286,95	kr. 14,3
Bufomix Easyhaler	Budesonid + Formoterol	Pulver	4,5+160	120	kr. 336,05	kr. 2,8
Bufomix Easyhaler	Budesonid + Formoterol	Pulver	4,5+161	360	kr. 964,55	kr. 2,7
DuoResp Spiromax	Budesonid + Formoterol	pulver	4,5+160	120	kr. 442,75	kr. 3,7
Høje Styrker						
Flutiform®	Fluticasonpropionat + Formoterol	Spray	250 + 10	120	kr. 525,65	**kr. 4,4**
Seretide® Diskos®	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Pulver	50 + 500	60	kr. 549,00	kr. 9,2
Seretide® Spray	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Spray	250 + 25	120	kr. 793,75	kr. 6,6
Symbicort® Turbohaler®	Budesonid + Formoterol	Pulver	320 + 9	60	kr. 644,39	kr. 10,7
Symbicort® Turbohaler®	Budesonid + Formoterol	Pulver	320 + 9	180	kr. 1.879,70	kr. 10,4
AirfluSal forspiro	Fluticasonpropionat + Salmeterol	Pulver	50 + 500	60	kr. 472,70	kr. 7,9
Relvar elipta	fluticasonfuroat + vilanterol	Pulver	184/22	30	kr. 568,35	kr. 18,9
Relvar elipta	fluticasonfuroat + vilanterol	Pulver	184/22	90	kr. 1.628,55	kr. 18,1
Bufomix Easyhaler	Budesonid + Formoterol	Pulver	320+9	60	kr. 340,15	kr. 5,7
Bufomix Easyhaler	Budesonid + Formoterol	Pulver	320+9	180	kr. 976,85	kr. 5,4
DuoResp Spiromax	Budesonid + Formoterol	Pulver	320+9	60	kr. 551,50	kr. 9,2

* Tilskudspris: Beregnet udfra prisen over de sidste 6 takstperioder

Enkeltstoffer / Fluticason						
Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation**
Flixotide	fluticasonpropionat	Spray	50	120	kr. 144,37	kr. 1,2
Flixotide	fluticasonpropionat	Spray	125	120	kr. 214,82	kr. 1,8
Flixotide	fluticasonpropionat	Spray	250	120	kr. 359,21	kr. 3,0

Enkeltstoffer / Formoterol						
Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation**
Oxis	formoterol	Pulver	4,5	60	kr. 244,78	kr. 4,1
Oxis	formoterol	Pulver	4,5	180	kr. 671,59	kr. 3,7
Oxis	formoterol	Pulver	9	60	kr. 315,78	kr. 5,3
Oxis	formoterol	Pulver	9	180	kr. 913,93	kr. 5,1

Enkeltstof (baseret på billigste pris per inhalation)						
Lave styrker						
Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation**
Flixotide	Fluticason	spray	50	120	kr. 144,37	kr. 1,2
Oxis	Formoterol	pulver	4,5	180	kr. 671,59	kr. 3,7

Enkeltstof givet sammen - sammenlignet med flutiform		
Pris per inhalation		
Flixotide 50+ Oxis 4,5	Flutiform (fluticason 50 + formoterol 5)	**Forskel**
kr. 4,9	kr. 2,9	**69,68%**

Mellem Styrker						
Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation**
Flixotide	Fluticason	spray	125	120	kr. 214,82	kr. 1,8
Oxis	Formoterol	pulver	4,5	180	kr. 671,59	kr. 3,7

Pris per inhalation		
Flixotide 125 + Oxis 4,5	Flutiform (fluticason 125 + formoterol 5)	**Forskel**
kr. 5,5	kr. 3,6	**52,08%**

Høje styrker						
Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation**
Fluticason	Fluticason	Flixotide	250	120	kr. 359,2	kr. 3,0
Formoterol	Formoterol	Oxis	9	180	kr. 913,9	kr. 5,1

Pris per inhalation		
Flixotide 250 + Oxis 10	Flutiform (fluticason 250 + formoterol 10)	**Forskel**
kr. 8,1	kr. 4,4	**84,25%**

Bilag 3: **Beregning af besparelsespotentiale ved skift til flutiform® 250+10 fra Seretide® 25/250***

Handelsnavn	**Tilskudspris - gns. over de sidste 6 takstperioder (26.5 – 4.8 - 2014)**
Flutiform® 250+10	kr. 525,62
Seretide® 25/250	kr. 793,75

Handelsnavn	**Antal enheder solgt 2013***	**Omsætning 2013****
Flutiform® 250+10	3.430	kr. 1.802.876,60
Seretide® 25/250	68.513	kr. 54.382.193,75
Total	**71.943**	**kr. 56.185.070,35**

Ved 90% skift til Flutiform 250+10		
Handelsnavn	**Ny antal enheder solgt 2013**	**Omsætning 2013**
Flutiform® 250 + 10	65.092	kr. 34.213.499,35
Seretide® 25/250	6.851	kr. 5.438.219,38
Total	**71.943**	**kr. 39.651.718,73**

Besparelse	***(56.185.070.35 kr. - 39.651.718,73 kr.)***	**kr. 16.533.351,62**

Indikationen for Flutiform® 250+10 og Seretide® 25/250 er stort set identiske, væsentligste forskel i følge godkendte SPC'er er anført nedenfor:

Indikation Flutiform® 250+10

Flutiform er indiceret til **regelmæssig behandling af astma**, hvor anvendelse af et kombinationsprodukt (inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist) er hensigtsmæssig hos:

- patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationssteroid og brug af korttidsvirkende β_2-agonist ved behov, eller
- patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalationssteroid og langtidsvirkende β_2-agonist.

Dosering: Anbefalede doser: Voksne fra 18 år:

Flutiform 250 mikrogram/10 mikrogram pr. dosis: to inhalationer (pust) to gange dagligt.

Indikation Seretide® 25/250

Til **behandling af astma**, hvor behandling med et kombinationsprodukt (langtidsvirkende $ß_2$-agonist og inhalationssteroid) er hensigtsmæssig:

- hos patienter, der ikke er velkontrollerede på inhalationssteroid og korttidsvirkende $ß_2$-agonist ved behov, **eller**
- hos patienter, der allerede er velkontrollerede på både inhalationssteroid og langtidsvirkende $ß_2$-agonist.

Dosering: Anbefalede doser: Voksne og unge fra 12 år:

- To pust à 25 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram fluticasonpropionat to gange daglig.

* Kilde: Dansk lægemiddel information

** Omsætning: Tilskudspris gange antal enheder solgt

Bilag 4: Pris for flutiform sammenlignet med enkeltstofferne givet separat*

Enkeltstoffer / Fluticason						
Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation**
Flixotide	fluticasonpropionat	Spray	50	120	kr. 144,37	kr. 1,2
Flixotide	fluticasonpropionat	Spray	125	120	kr. 214,82	kr. 1,8
Flixotide	fluticasonpropionat	Spray	250	120	kr. 359,21	kr. 3,0

Enkeltstoffer / Formoterol						
Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation**
Oxis	formoterol	Pulver	4,5	60	kr. 244,78	kr. 4,1
Oxis	formoterol	Pulver	4,5	180	kr. 671,59	kr. 3,7
Oxis	formoterol	Pulver	9	60	kr. 315,78	kr. 5,3
Oxis	formoterol	Pulver	9	180	kr. 913,93	kr. 5,1

Enkeltstof givet sammen - sammenlignet med flutiform

Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation****	**Merudgift ved brug af enkeltstoffer sammenlignet med flutiform**
Flixotide 50 + Oxis 4,5	Fluticasonpropionat + formoterol	Spray + pulver	50 + 4,5	N/A	N/A	kr. 4,9	**70,14%**
Flutiform	Fluticasonpropionat + formoterol	Spray	50 +5	120	kr. 348,95	kr. 2,9	

Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation***	**Merudgift ved brug af enkeltstoffer sammenlignet med flutiform**
Flixotide 125 + Oxis 4,5	Fluticasonpropionat + formoterol	Spray + pulver	125+4,5	N/A	N/A	kr. 5,5	**52,08%**
Flutiform	Fluticasonpropionat + formoterol	Spray	125+5	120	kr. 435,65	kr. 3,6	

Handelsnavn	**indholdstof**	**Inhalator type**	**Dosis µg**	**Doser**	**Tilskudspris pr. pakke (DKK)**	**pris per inhalation***	**Merudgift ved brug af enkeltstoffer sammenlignet med flutiform**
Flixotide 250 + Oxis 9	Fluticasonpropionat + formoterol	Spray + pulver	250+9	N/A	N/A	kr. 8,1	**84,26%**
Flutiform	Fluticasonpropionat + formoterol	Spray	250+10	120	kr. 525,62	kr. 4,4	

* Tilskudspris: Beregnet udfra prisen over de sidste 6 taksperioder

** Pris per inhalation for enkelt stofferne er bergenet ud fra billigste pris per inhalation for Fluticasonpropionat og formoterol i seperate inhalatorer

Novartis Healthcare A/S
Pharma
Edvard Thomsens Vej 14, 3.
2300 København S

Tlf: 39 16 84 00

www.novartis.dk

14. juli 2014

Vedr. revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod astma og KOL

Som markedsføringsindehaver af Onbrez Breezhaler® (Indacaterol), Seebri® Breezhaler® (Glycopyrroniumbromid) og Ultibro® Breezhaler® (Indacaterol/glycopyrroniumbromid) ønsker Novartis Healthcare A/S, at nedenstående information indgår som en del af den kommende proces i revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af både sygdommene astma og Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (ATC-gruppe R03)

Det danske sundhedsvæsen har til opgave at sikre borgerne en let og lige adgang til den bedst mulige medicin. Det forudsætter, at der er et bredt udvalg af lægemidler til rådighed, som kan udskrives med tilskud. Dette er specielt vigtigt på astma og KOL området, hvor lægemidlerne inhaleres ved forskellige devices, som vælges af læge og patient udfra relevante kriterier.

Lægemiddelsortimentet bør være bredt indenfor ATC-gruppe R03, da astma og KOL er vidt forskellige sygdomme med dertil hørende behandlingsbehov. Patienter med samme lidelse vil således ikke nødvendigvis opleve samme gavn af samme lægemiddel. Et bredt udvalg af nyere tilskudsberettigede lægemidler giver flere behandlingsalternativer og øger dermed sandsynligheden for, at flere patienter forbliver i behandling og kan behandles med en tilfredsstillende effekt.

Endvidere finder Novartis, at Medicintilskudsnævnets tidsfrist for indsendelse af relevante synspunkter er for kort i forhold til sommerferiens naturlige indflyelse på arbejdsmæssige ressourcer. Novartis vil i den forbindelse gerne anmode Medicintilskudsnævnet om at udskyde tidsfristen for indsendelse af relevante synspunkter til slutningen af august 2014.

Venlig hilsen

Kia Valovirta
Scandinavian Head Primary Care
Novartis Healthcare A/S

22 September 2014

Vedr. Revurdering af lægemidler i ATC-gruppe R03

Orion Pharma has a broad portfolio of Easyhalers on the Danish market which offers the opportunity to use the same inhaler for several different substances.

ATC_kode	Navn	Varenum	Pakning	Styrke	Form	Firma	Variabel	20140915
R03AC02	Buventol Easyhaler	095410	200 doser	200 mikg/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	89,77
R03AC02	Buventol Easyhaler	095421	200 doser med foderal	200 mikg/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	97,14
R03AC02	Buventol Easyhaler	095432	200 dosis	100 mikg/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	42,50
R03AC02	Buventol Easyhaler	490437	60 doser	200 mikg/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	27,00
R03AC13	Formo Easyhaler	094520	120 dosis	12 mikrogram/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	248,90
R03AK07	Bufomix Easyhaler	382764	120 doser	4,5+160 mikrog/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	230,00
R03AK07	Bufomix Easyhaler	396120	60 doser	9+320 mikrog/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	233,00
R03AK07	Bufomix Easyhaler	485549	180 doser	9+320 mikrog/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	699,00
R03AK07	Bufomix Easyhaler	508886	60 doser	4,5+160 mikrog/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	130,00
R03AK07	Bufomix Easyhaler	566924	360 doser	4,5+160 mikrog/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	690,00
R03BA01	Beclomet Easyhaler	095456	200 doser	200 mikrogram/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	203,23
R03BA02	Giona Easyhaler	094418	200 doser	100 mikrogram/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	144,50
R03BA02	Giona Easyhaler	094452	200 doser	200 mikrogram/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	136,00
R03BA02	Giona Easyhaler	094509	2 x 100 dosis	400 mikrogram/dosis	inhalationspulver	Orion Pharma	aip i DKK	370,00

Medicinpriser.dk 2014.09.15

Easyhaler® is a device-metered dry powder inhaler (dmDPI) developed by Orion Pharma. The unique design of the Easyhaler® has been shown to offer effective drug delivery in terms of both dosing accuracy and consistency of pulmonary deposition. In particular, the dosing accuracy is consistent across a wide range of flow rates, compared with both the Diskus® and Turbuhaler®. The device also incorporates design features that make it easy to use and aid patients in ensuring that the dose has been delivered correctly. Several studies have been conducted to compare the correct use and acceptability of different DPIs in asthmatic and COPD patients; the conclusions have supported good acceptability of Easyhaler® versus Turbuhaler® and other devices. [1]

Along with the aim to offer same device for a broad range of substances in a user friendly device of high quality we have also been able to offer a price that has been the lowest or among the lowest in the category.

The attached Value Dossier that we recently submitted in the price and reimbursement application for Bufomix contains more information about the device.

Orion Pharma A/S
Møllevej 9A I 2990 Nivå
Tlf.: 4912 6600 I Fax: 4912 6612

22 September 2014

One specific comment to Bufomix is that the DCP procedure granted us the equivalent indication to Symbicorts SMART (maintenance and reliever therapy) based on the clinical documentation showing therapeutical equivalence. Due to patent situation in some countries Orion Pharma has made the decision to exclude this from the SPC at this moment in some countries like Denmark. The patent is challenged and invalidated in several countries and there are ongoing appeals. Since Orion has it included in the English master SPC we will implement it as soon as the patent situation allows it (Which we hope will be soon if more countries follows the example of UK court)[2,3]

Best Regards / Med Vänlig Hälsning

Peter Åkerlund

Marketing and Market Access Director Scandinavia
Orion Pharma AB
Djupdalsvägen 7, P.O.Box 520, 192 05 Sollentuna

Tel. +46 8 623 64 89
Fax +46 8 623 64 80
Mobile +46 70 608 78 40

mailto: peter.akerlund@orionpharma.com

[1] Chapter 4-6 in attached Value Dossier
[2]https://docetp.mpa.se/LMF/Bufomix%20Easyhaler%20160%20microgram_4.5%20microgram%20per%20inhalation%20inhalation%20powder%20ENG%20SmPC.doc
[3] http://ir.tevapharm.com/phoenix.zhtml?c=73925&p=irol-newsArticle&id=1963130

Orion Pharma A/S
Møllevej 9A I 2990 Nivå
Tlf.: 4912 6600 I Fax: 4912 6612

BUFOMIX EASYHALER®

GLOBAL VALUE DOSSIER

Kliniska och hälsoekonomiska belägg för prissättning och ersättning

Orion Corporation

Tarja Lättilä, Marjo Apajasalo, Satu Lähelmä, Paula Rytilä

Orion Pharma AB

Peter Åkerlund

SAMMANFATTNING OCH KOMMENTARER

Astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) har båda hög prevalens över hela världen och utgör en betydande börda för patienter, samhälle och hälso-/sjukvårdssystem.
Suboptimal följsamhet till läkemedelsbehandling av astma och KOL är ett stort problem som ofta leder till dålig sjukdomskontroll och ökade behandlingskostnader. Ekonomiskt sett har exacerbationer visat sig vara den främsta kostnadsdrivaren för båda sjukdomarna. Det finns ett positivt samband mellan följsamhet till inhalerade astma- och KOL-läkemedel och klinisk effekt med förbättrad symtomkontroll, bättre lungfunktion och färre exacerbationer, vilket har kunnat visas i många studier på vuxna, ungdomar och barn.

Vid måttlig till svår astma kan en behandlingsstrategi med underhållsbehandling och lindrande behandling med budesonid/formoterol i en och samma inhalator lösa problemet och rekommenderas därför. Viktigt är att denna metod verkar ha en antiinflammatorisk effekt, ge snabb lindring och förkorta eller till och med förhindra exacerbationer. Även vid KOL kan budesonid/formoterol i en och samma inhalator ge en optimal behandling, stabilisera lungfunktionen och fördröja exacerbationer på ett bättre sätt än endera av läkemedlen var för sig, eller placebo. Med en enda inhalator förenklas behandlingen då man samtidigt får både den bronkdilaterande och den antiinflammatoriska effekten, vilket förbättrar efterlevnaden (compliance).

Patientens tillfredsställelse med inhalatorn står i positivt samband med förbättrad följsamhet och kliniskt resultat samt lägre kostnader. Den enskilda patientens preferenser och bekvämlighet samt användarvänligheten kan påverka inte bara läkemedelsavgivningen, utan även patientens följsamhet till behandlingen och den långsiktiga sjukdomskontrollen.

Easyhaler® är en dosreglerad pulverinhalator (dmDPI) som tagits fram av Orion Pharma. I dagsläget finns salbutamol, beklometasondipropionat och budesonid på den svenska marknaden för behandling av astma (hos vuxna och barn ≥6 år) och för behandling av KOL finns även salbutamol-produkter för Easyhaler®. För att kunna erbjuda patienterna fler produkter som kan användas i Easyhaler®-inhalatorn har en produkt med en fast kombination av budesonid och formoterolfumaratdihydrat tagits fram för behandling av både astma och KOL.

Easyhaler®-inhalatorns unika design har visat sig ge en effektiv läkemedelsavgivning, såväl vad gäller dosernas noggrannhet som en jämn deponering i lungorna. Den noggranna doseringen vid ett brett spektrum av flödeshastigheter bör särskilt uppmärksammas, i jämförelse med såväl Diskus® som Turbuhaler®. Produkten har också en utformning som gör den användarvänlig och hjälper patienterna att avge doserna på rätt sätt. Flera studier har genomförts för att jämföra korrekt användning och acceptans för olika pulverinhalatorer hos patienter med astma och KOL.

Slutsatserna ger stöd för god acceptans av Easyhaler® vid jämförelse med Turbuhaler® och andra produkter.
Orion Pharma har utvecklat inhalationspulver med budesonid/formoterolfumaratdihydrat för Easyhaler® (Bufomix Easyhaler®) för:

Regelbunden astmabehandling när en kombination av ICS och LABA är lämpligt:

- patienter med otillräcklig kontroll på inhalerade kortikosteroider och inhalerade ”vid behovs”-SABA.

eller

- patienter som redan uppnår adekvat kontroll på både ICS och LABA.

Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV_1 < 50 % av förväntat normalvärde) och upprepade exacerbationer i anamnesen, som har betydande symtom trots regelbunden behandling med LABA.

Den föreslagna produktresumén är till största delen densamma som för originalprodukten Symbicort Turbuhaler®. Budesonid/formoterol-produkterna för Easyhaler® har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning vad gäller aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensprodukterna Symbicort® av motsvarande styrka. Inom EU kallas dessa produkter Symbicort Turbuhaler ®eller Turbohaler®, i vissa länder med suffixet ”mite” och ”forte” för den lägsta respektive högsta styrkan.

Budesonid/formoterol Easyhaler® innehåller budesonid/formoterolfumaratdihydrat, mängden beror på produktstyrkan:

- 160/4,5 µg/inhalation (avgiven dos)
- 320/9 µg/inhalation (avgiven dos)

Bufomix Easyhaler® har visat sig vara terapeutiskt ekvivalent med originalprodukten budesonid/formoterol för oral inhalation, Symbicort Turbuhaler® (AstraZeneca), enligt CHMP:s riktlinjer om kraven på klinisk dokumentation av oralt inhalerade produkter (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1).

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING OCH KOMMENTARER..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

1 ..... **ASTMA OCH KOL ORSAKAR EN BETYDANDE OCH ÖKANDE BÖRDA FÖR SAMHÄLLET .....** FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

1.1 ..... PREVALENSEN FÖR ASTMA OCH KOL ÖKAR ..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

1.2 ..... SIGNIFIKANT BÖRDA FÖR PATIENTERNA OCH KOSTNAD FÖR SAMHÄLLET ..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

1.3 ..... SUBOPTIMAL BEHANDLINGSFÖLJSAMHET ÄR EN VIKTIG FAKTOR SOM ÖKAR DEN KLINISKA OCH EKONOMISKA BÖRDAN..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

1.3.1 ..... SUBOPTIMAL FÖLJSAMHET LEDER TILL EXACERBATIONER OCH LÄGRE LIVSKVALITET ..... *FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.*

1.3.2 ... EN STOR ANDEL AV KOSTNADERNA BERÖR PÅ EXACERBATIONER VID UNDERBEHANDLING ..... *FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.*

2 ..... **KOMBINATIONSBEHANDLING MED ICS OCH LABA SAMT VAL AV INHALATOR KAN UNDERLÄTTA EFTERLEVNADEN OCH GE BÄTTRE SJUKDOMSKONTROLL.** FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

2.1 ..... KOMBINATIONSBEHANDLING MED ICS OCH LABA KAN UNDERLÄTTA EFTERLEVNADEN OCH GE BÄTTRE SJUKDOMSKONTROLL..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

2.2 ..... INHALATORN SPELAR EN VIKTIG ROLL FÖR FÖLJSAMHET OCH KORREKT LÄKEMEDELSAVGIVNING ..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

3 ... **BEHANDLING MED BUDOSENID/FORMOTEROL I KOMBINATION HAR BEVISADE FÖRDELAR VID ASTMA OCH KOL .....** FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

3.1 ..... BEHANDLING AV ASTMA OCH KOL ..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

3.2 ..... EFFEKT VID ASTMA OCH KOL ..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

3.2.1 ..... ASTMA ..... *FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.*

3.2.2 ..... KOL ..... *FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.*

4 ..... **PULVERINHALATOR ÄR DET FRÄMSTA BEHANDLINGSALTERNATIVET .....** FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

5 ..... **EASYHALER®-INHALATORN HAR BEVISAT HÖG ACCEPTANS .....** FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

5.1 ..... EASYHALER®-INHALATORN KAN ANVÄNDAS FÖR ATT AVGE FLERA OLIKA LÄKEMEDELSSUBSTANSER OCH FÖRENKLAR DÄRMED BEHANDLINGEN .. FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

5.2 ..... EASYHALER® GARANTERAR EXAKT DOSERING
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

5.3 ..... EASYHALER® ÄR ENKEL ATT ANVÄNDA OCH FÖREDRAS AV PATIENTERNA
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

6 ..... **BUFOMIX EASYHALER® ÄR EN EFFEKTIV OCH SÄKER INHALATOR**
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

6.1 ..... GODKÄND INDIKATION
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

6.2 ..... EFFEKT OCH SÄKERHET
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

7 ..... **BUFOMIX EASYHALER® ÄR KOSTNADSEFFEKTIV OCH INNEBÄR BESPARINGAR JÄMFÖRT MED SYMBICORT TURBUHALER®** **.....** FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

7.1 ..... EASYHALER®-INHALATORN ÄR KOSTNADSEFFEKTIVARE ÄN STANDARDBEHANDLING
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

7.2 ..... BUFOMIX EASYHALER® INNEBÄR KOSTNADSBESPARINGAR FÖR SAMHÄLLET
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

7.2.1 ..... EKONOMISK ANALYS AV BUFOMIX EASYHALER®
..... *FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.*

8 ..... **SLUTSATSER**
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

9 ..... **REFERENSER**
..... FEJL! BOGMÆRKE ER IKKE DEFINERET.

1 ASTMA OCH KOL ÄR EN BETYDANDE OCH ÖKANDE BÖRDA FÖR SAMHÄLLET

Astma är en kronisk inflammatorisk sjukdom i luftvägarna där många olika celler och cellulära komponenter medverkar. Den kroniska inflammationen är kopplad till en hyperrespons i luftvägarna som leder till återkommande episoder av väsande/pipande andning, andfåddhet, trånghet i bröstet och hosta, i synnerhet nattetid eller under tidig morgon. Symtomen är ofta särskilt akuta under luftvägsinfektioner, efter ansträngning eller vid exponering för luftburna allergener. Dessa episoder har vanligtvis samband med en utbredd men varierande luftvägsobstruktion i lungan som ofta är reversibel, antingen spontant eller med behandling (1, 27).

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är benämningen på en grupp lungsjukdomar med försvårad utandning av luft från lungorna, vilket leder till andfåddhet och utmattning. KOL används oftast för att beskriva en blandning av sjukdom i de små luftvägarna (obstruktiv bronkiolit) och nedbrytning av lungparenkymet (emfysem), där förhållandet mellan de båda sjukdomstyperna varierar från person till person. KOL är en progressiv och systemisk sjukdom med vanliga respiratoriska symtom såsom hosta, andnöd (dyspné) och ökad mängd sputum (slem) (2).

1.1 Prevalensen för astma och KOL ökar

Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) lider omkring 235 miljoner människor världen över av astma (3), även om den verkliga prevalensen kan vara högre på grund av problem med underdiagnosticering (4). Prevalensen för astma antas öka med 50 % för varje tiotal år (1) och antalet personer med astma förutspås öka med mer än 100 miljoner fram till år 2025 (4).

På de större europeiska marknaderna (Storbritannien, Tyskland, Frankrike, Italien och Spanien) varierar prevalensen för personer med aktiv diagnostiserad astma – definierat som diagnostiserade prevalenta fall med symtom under de senaste 12 månaderna – från 8,9 % i Storbritannien till 2,8 % i Spanien (i Sverige är prevalensen cirka 8 %, högst bland unga vuxna och lägre i den medelålders populationen). Totalt har omkring 17,8 miljoner människor på dessa marknader fått denna sjukdomsdiagnos. Av alla prevalenta aktiva fall av astma klassificerades 55 % som intermittent astma, vilket motsvarar cirka 9,8 miljoner fall av aktiv diagnostiserad astma med intermittent sjukdom på de stora europeiska marknaderna 2011. Lindrig, medelsvår och svår persisterande astma beräknades till 10 %, 16 % respektive 19 % av alla prevalenta aktiva fall av astma på dessa marknader (5–8).

KOL är en kronisk progressiv sjukdom som drabbar äldre personer. De främsta riskfaktorerna för KOL är ålder, kön (män står för omkring 60 % av alla prevalenta fall) och rökning. Enligt Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), är prevalensen för kliniskt relevant symtomatisk KOL ungefär 6 %, medan andra beräkningar uppger en högre prevalens (2, 9).

KOL-prevalensen förväntas också öka under kommande årtionden på grund av den fortsatta exponeringen för riskfaktorerna för KOL och den åldrande befolkningen (2).

Omkring 22 miljoner prevalenta fall (enligt GOLD-definitionen) av KOL diagnostiserades på de viktigaste europeiska marknaderna (Storbritannien, Tyskland, Frankrike, Italien och Spanien) under 2011. Av dessa var cirka 56 % lindriga, 38 % medelsvåra och 6 % svåra eller mycket svåra (enligt GOLD-definitionen) former av KOL.

1.2 Signifikant börda för patienterna och kostnad för samhället

Astma och KOL utgör stora bördor för patienterna, samhället och hälso- och sjukvårdssystemen (14, 15).

Den ekonomiska kostnaden i samband med astma beräknas vara en av de högsta bland de kroniska sjukdomarna på grund av det stora ianspråktagandet av sjukvårdsresurser som följer av sjukdomen. Sjukhusinläggning och läkemedelsbehandling är de viktigaste kostnadsdrivarna för de direkta kostnaderna. Frånvaro från arbete och skola står för en stor del av de indirekta kostnaderna. Kostnaden vid astma står i förhållande till komorbiditeter, ålder och sjukdomens svårighetsgrad (14).

KOL är globalt sett den fjärde ledande orsaken till dödsfall och en av de främsta orsakerna till funktionsnedsättning. Bördan av KOL, som kan mätas i form av progredierande lungfunktionsnedsättning, på patienternas symtom, patienternas funktionsnedsättning, samt livskvalitet, tillsammans med motsvarande utnyttjande av sjukvårdsresurser, är en viktig sjukdomsaspekt. Den största delen av KOL-bördan orsakas av den kliniskt okontrollerade sjukdomen och de frekventa exacerbationerna, som ofta leder till sjukhusinläggning (15).

1.3 Suboptimal behandlingsföljsamhet är en viktig faktor som ökar den kliniska och ekonomiska bördan

1.3.1 Suboptimal följsamhet leder till exacerbationer och lägre livskvalitet

Trots att det finns effektiva behandlingar och flera riktlinjer för hur de ska användas, är ett av de vanligaste problemen vid långvarig astma den dåliga följsamheten till underhållsbehandling med ICS (inhalerade kortikosteroider), vilket leder till underbehandling av inflammationen, dålig sjukdomskontroll, sänkt livskvalitet och ökat ianspråktagande av och kostnader för sjukvården (16–18). Många patienter förlitar sig i alltför hög utsträckning på SABA (kortverkande β2-adrenerga receptoragonister) för snabb symtomlindring i stället för att använda ICS. Därmed försämras det antiinflammatoriska skyddet och tendensen till att få allvarliga och potentiellt livshotande exacerbationer ökar (16).

Enligt en nyligen publicerad granskning (18) är sambandet mellan följsamhet till inhalerade behandlingar och klinisk effekt positivt inte bara för astma utan även för KOL, och i de flesta studier av vuxna, ungdomar och barn såg man förbättrad symtomkontroll och lungfunktion.

1.3.2 En stor andel av kostnaderna beror på exacerbationer vid underbehandling

Ekonomiskt sett har exacerbationer visat sig vara den främsta kostnadsdrivaren för både astma och KOL. En brittisk studie visade att patienter som fick ett astmaanfall kostade sjukvården 3,5 gånger mer under en 1-årsperiod än patienter som inte fick något anfall. På motsvarande sätt beräknas exacerbationer hos KOL-patienter svara för 35–45 % av den totala sjukvårdskostnaden för sjukdomen (18, 20, 21).

Ett minskat ianspråktagande av sjukvårdsresurser och lägre kostnader har konsekvent visats vid god följsamhet till läkemedelsbehandling vid astma och KOL. En stor retrospektiv studie där man använde sig av en stor administrativ databas visade att bättre följsamhetstal hade samband med lägre utnyttjande av akutvården (antal patientdagar med sjukhusinläggning, antal inläggningar, antal besök på akutavdelning årligen) för patienter med KOL (n=55 076) (18, 19).

2 KOMBINATIONSBEHANDLING MED ICS OCH LABA SAMT VAL AV INHALATOR KAN UNDERLÄTTA FÖLJSAMHETEN OCH GE BÄTTRE SJUKDOMSKONTROLL

2.1 Kombinationsbehandling med ICS och LABA kan underlätta följsamheten och ge bättre sjukdomskontroll

Vid måttlig till svår astma kan en behandlingsstrategi med underhållsbehandling och lindrande behandling med budesonid/formoterol i en och samma inhalator lösa problemet och rekommenderas därför. Viktigt är att denna metod verkar ha en antiinflammatorisk effekt, ge snabb lindring och förkorta eller till och med förhindra exacerbationer (22, 23). Monokomponenterna i budesonid/formoterol bidrar båda, när de ges vid behov, till ett bättre skydd mot svåra exacerbationer hos astmapatienter som får kombinationspreparatet som underhållsbehandling. Även vid KOL kan budesonid/formoterol i en och samma inhalator ge en optimal behandling, stabilisera lungfunktionen och fördröja exacerbationer på ett bättre sätt än endera av läkemedlen var för sig, eller placebo (24, 51). Dessa förändringar stod i samband med förbättrad hälsorelaterad livkvalitet, bedömt med st George´s Respiratory Questionnaire. Förbättringar sågs på områdena Symtom, Aktivitet och ”Impact” (24).

I en studie av primärvårdspatienter i Storbritannien undersöktes om behandling med en och samma inhalator innehållande LABA (långverkande β2-adrenerg receptoragonist) och en glukokortikoid för underhållsbehandling och symtomlindring kan lösa problemet med dålig följsamhet. Deltagare som använde < 70 % av sin ordinerade dos ICS och hade dåligt kontrollerad astma randomiserades till budesonid 200 µg 1 puff två gånger dagligen och sin egen SABA efter behov (kontrollgrupp), eller budesonid/formoterol 200/6 µg/inhalation 1 puff en gång dagligen och vid behov (aktiv grupp). Primärt utfallsmått var ICS-dos. Följsamheten till

budesonid i kontrollgruppen var cirka 60 % av den ordinerade dosen. Deltagarna i den aktiva gruppen använde omkring 80 % mer budesonid än deltagarna i kontrollgruppen (448 mot 252 µg/dag, 95 % CI 113–279, $p < 0,001$) och sannolikheten att de skulle dra sig ur studien var lägre (3 resp. 13, $p < 0,01$). Inga säkerhetsproblem observerades. Studien visade att användning av en enda inhalator för såväl underhållsbehandling som symtomlindring kan vara en god strategi för att övervinna problemen med dålig följsamhet till ICS-preparat (25).

Med en enda inhalator förenklas behandlingen då man samtidigt får både den bronkdilaterande och den antiinflammatoriska effekten, vilket förbättrar efterlevnaden (compliance). Enligt riktlinjerna är alla dessa egenskaper viktiga för optimal astmabehandling och sjukdomskontroll (17, 27).

2.2 Inhalatorn spelar en viktig roll för följsamhet och korrekt läkemedelsavgivning

Patientens tillfredsställelse med inhalatorn står också i positivt samband med bättre följsamhet och kliniskt utfall, samt minskade kostnader (18). Efterlevnad, inhalationsteknik och deponering av den aktiva substansen i lungan är bestämningsfaktorer för inhalationsbehandlingens effekt vid astma (26). Den enskilda patientens preferenser och bekvämlighet samt hur lätt produkten är att använda kan emellertid påverka inte bara hur effektivt läkemedlet avges utan även patientens följsamhet till behandlingen och den långsiktiga sjukdomskontrollen (27). Det är därför viktigt att läkaren väljer och rekommenderar en produkt som passar individen (28, 29) och där man också tar hänsyn till patientens preferenser (29). Nyare internationella konsensusriktlinjer föreskriver att patienterna ska ordineras inhalatorer som de kan och kommer att använda (ERS – European Respiratory Society – inhaler consensus, 30).

Det kan vara svårt att använda en inhalator på rätt sätt och därför varierar inhalatorns förmåga att avge läkemedlet till lungorna (26). Vid dålig efterlevnad och tekniska svårigheter kommer sannolikt endast en liten del av den ordinerade dosen inhalerade kortikosteroider att nå målorganet, lungan. I en studie hade mindre än 59 % av patienterna en effektiv inhalationsteknik. Det har dessutom visats att patienterna inhalerar läkemedel i den ordinerade dosen mindre än 73 % av dagarna (26, 31).

Varje inhalator har sina egna instruktioner för hur den bäst ska användas. Därför är det förvirrande när en patient samtidigt måste använda två eller fler olika inhalatorer med olika instruktioner för var och en. Det är en fördel om alla läkemedel som ska inhaleras kan administreras med en och samma inhalator med en enda enkel instruktion att följa. I dagsläget finns det endast ett fåtal pulverinhalatorer som kan avge flera olika aktiva substanser (antingen separat eller i kombination), som patienterna kan använda i olika behandlingsfaser och sjukdomsstadier (2, 27).

3 BEHANDLING MED BUDOSENID/FORMOTEROL I KOMBINATION HAR BEVISADE FÖRDELAR VID ASTMA OCH KOL

3.1 Behandling av astma och KOL

Läkemedel mot astma kan delas in i kontrollerande respektive lindrande läkemedel. Kontrollerande är sådana läkemedel som tas dagligena under lång tid för att hålla astman under klinisk kontroll, i huvudsak genom sin antiinflammatoriska effekt (underhållsbehandling). Lindrande är sådana läkemedel som används vid behov och har en snabb bronkdilaterande effekt som lindrar symtomen.

Idag anses inhalationskortikosteroider (ICS) vara den mest effektiva behandlingen av den inflammatoriska komponenten vid astma. Tillägg av en långverkande β2-adrenerg receptoragonist (LABA) till en daglig ICS-regim har visat sig förbättra symtomen, reducera astma nattetid, förbättra lungfunktionen, minska användningen av kortverkande β2- adrenerga receptoragonister (SABA), minska antalet exacerbationer, samt uppnå klinisk astmakontroll hos fler patienter, snabbare och med en lägre dos ICS än då enbart ICS används. Den bättre effekten av kombinationsbehandling har lett till utveckling av inhalatorer som kan avge en fast kombination av både ICS och LABA samtidigt, exempelvis flutikason/salmeterol, budesonid/formoterol, beklometason/formoterol och mometason/formoterol.

En relativt ny metod för behandling av astma är att använda en kombination av ICS och LABA i en och samma inhalator för såväl daglig underhållsbehandling med fast dos som vid behovs-behandling med justerbar dos, för att lindra genombrottssymtom (underhållsbehandling och lindrande behandling). Tillägget av en inhalerad kortikosteroid vid varje symtomlindrande inhalation förväntas ge bättre kontroll av inflammationen i luftvägarna (22, 23).

Kombinationen budesonid/formoterol används idag för symtomatisk behandling av svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). De flesta studier har visat att befintliga läkemedel vid KOL inte har någon effekt på den långsiktiga försämringen av lungfunktionen. ICS kombinerat med LABA är emellertid mer effektivt än de enskilda komponenterna vad gäller att förbättra lungfunktion och hälsostatus och minska antalet exacerbationer hos patienter med måttlig till svår KOL (24).

Originalprodukten med budesonid/formoterol för oral inhalation är Symbicort Turbuhaler® (AstraZeneca). Inhalatorer med fasta kombinationer av budesonid/formoterol för underhållsbehandling och samtidig underhålls- och lindrande behandling är i dagsläget godkända till patienter med måttlig till svår astma eller svår KOL i över 90 länder, inräknat länderna i EU.

3.2 Effekt vid astma och KOL

3.2.1 Astma

Den viktigaste i dagens astmabehandling är att få bättre sjukdomskontroll (27). Ett stort antal kliniska prövningar, inklusive fler stora randomiserade kontrollerade prövningar (RCT) med hög kvalitet, har fastställt att den fasta kombinationen av budesonid/formoterol är effektiv som underhållsbehandling för patienter med måttlig till svår astma. De första studierna av kombinationen budesonid/formoterol med fast dos visade att den var lika effektiv och tolererades

lika väl som läkemedel som inhalerades med separata inhalatorer. Dessutom var den effektivare än motsvarande eller högre dos av enbart budesonid (32).

Kombinationsinhalatorer är bekvämare för patienterna, kan öka efterlevanden och garanterar att LABA-preparatet alltid ges tillsammans med en glukokortikoid. Dessutom kan kombinationsinhalatorer som innehåller både formoterol och budesonid används för såväl underhålls- som lindrande behandling. Båda komponenterna, budesonid och formoterol, bidrar när de används vid behov till ett bättre skydd mot svåra exacerbationer hos patienter som tar kombinationen som underhållsbehandling, och ger förbättrad astmakontroll vid relativt låga behandlingsdoser (17, 33).

Storskaliga randomiserade kontrollerade prövningar på patienter med måttlig till svår astma har demonstrerat fördelarna med budesonid/formoterol som underhållsbehandling och som lindrande behandling med justerbara doser. Dessa studier har visat på signifikanta förbättringar avseende tid till första exacerbation och minskat antal svåra exacerbationer när budesonid/formoterol används som underhållsbehandling och lindrande behandling, liksom minskat totalt antal dagar med orala glukokortikoider, i förhållande till samtliga jämförelsebehandlingar. Studierna omfattade över 15 000 astmapatienter ≥ 12 år och har bekräftat effekt och säkerhet hos budesonid/formoterol som underhållsbehandling och lindrande behandling, jämfört med 2–4 gånger högre doser av ICS plus SABA som lindrande behandling och samma eller högre doser av ICS/LABA i kombination. Ytterligare studier har på samma sätt visat att underhållsbehandling och lindrande behandling med budesonid/formoterol har fördelar inom den vanliga primärvården. Effekten på sjukdomskontrollen vid användning av en enda inhalator verkar även innebära högre livskvalitet (17, 25, 33–40). Hälsoekonomiska analyser av kliniska prövningar där man använt budesonid/formoterol som underhålls- och lindrande behandling har också visat på dess effekt och kostnadseffektivitet (39, 41).

En enhetlig slutsats av prövningarna är därför att ICS/LABA är mer effektivt än enbart ICS vad gäller att reducera exacerbationer. Kritiker hävdar emellertid att det inte finns några belägg för att man uppnår bättre resultat av behovsstyrd astmabehandling med ICS/LABA (SMART) än vid konventionell ICS/LABA-behandling som övervakas och ställs in av läkare (42, 43).

Budesonid och formoterol har även visats vara säkert och effektivt för underhållsbehandling av astma för barn ≥ 6 år. Fler studier måste genomföras innan SMART-metoden (dvs. att använda kombinationsbehandling för såväl underhåll som lindring) kan rekommenderas generellt (38, 44–46).

Kliniska riktlinjer

Ett flertal riktlinjer har publicerats om astma och dess behandling. Kombinationsterapi med budesonid/formoterol rekommenderas av Global Initiative for Asthma (GINA) om enbart en låg dos ICS inte ger astmakontroll. Rekommendationen har evidensgrad A efter ett betydande antal högkvalitativa RCT med ett stort antal patienter (27). I dagsläget är kombinationen

budesonid/formoterol godkänd som underhållsbehandling för patienter ≥ 6 år och som underhålls- och lindrande behandling för patienter ≥ 18 år (47).

3.2.2 KOL

Vid behandling av KOL ger kombinationsterapi med budesonid/formoterol kliniska förbättringar med signifikant bättre lungfunktion och minskade symtom, trots att möjligheten till förbättring av lungfunktionen är begränsad vid denna sjukdom. Kombinationsbehandling med budesonid/formoterol tolereras väl av KOL-patienter och har samma biverkningsfrekvens som budesonid respektive formoterol som monoterapi (48–52). Vid en direkt jämförelse uppvisar kombinationsbehandlingen oftast en fördel över monoterapi (53).

Kliniska riktlinjer

Enligt GOLD-riktlinjerna (2) är förstahandsvalet för patienter i grupp C (få symtom, hög risk för exacerbationer) en fast kombination av ICS/LABA eller ett långverkande antikolinergikum. Samma rekommendation gäller även för grupp D-patienter (många symtom, hög risk för exacerbationer), med viss evidens för trippelbehandling (ICS/LABA/långverkande antikolinergikum).

4 PULVERINHALATOR ÄR DET FRÄMSTA BEHANDLINGSALTERNATIVET

Inhalerade läkemedel mot astma och KOL finns som trycksatta dosreglerade inhalatorer (pMDI), andningsaktiverade dosreglerade inhalatorer, pulverinhalatorer (DPI), soft mist-inhalatorer och nebulisatorer. I traditionella pulverinhalatorer med engångsdoser är pulvret förpackat som engångsdoser i hårda kapslar. Före inhalationen måste kapseln placeras i inhalatorn och pulvret frisättas. Det kan därför vara svårt för en patient med ett akut astmaanfall eller dålig fingerfärdighet att hantera de traditionella endos-inhalatorerna. Dosreglerade pulverinhalatorer (dmDPI) förladdade med en eller flera aktiva substanser är mer tillförlitliga och lättare att använda än traditionella endos-inhalatorer.

Inhalation är att föredra som administrering av läkemedel till patienter med astma eller KOL eftersom det underlättar direkt kontakt mellan läkemedlet och andningsvägarna. Inhalation innebär också att betydligt lägre doser kan användas för att få klinisk effekt jämfört med orala behandlingar. Därmed minskar risken för systemiska biverkningar (2, 27).

Det finns ett stort antal inhalationsapparater för läkemedelsadministrering till patienter med båda astma och KOL (54–56), men många av dem har betydande nackdelar (30). Nebulisatorer är bra för barn eftersom de endast är beroende av tidalandningen och inte kräver någon koordinerad andningsteknik, men de är dyra och obekväma att använda. Med de trycksatta dosreglerade inhalatorerna (pMDI) får man en enkel läkemedelsadministrering till låg kostnad, men många patienter kan inte använda dem på ett effektivt sätt och får därför inte den förväntade nyttan av behandlingen (57–59). Det största problemet med dessa inhalatorer är att man använder fel

andningsteknik – främst genom dålig koordination mellan aktiveringen av inhalatorn och inandningen (60). Andningsaktiverade pulverinhalatorer togs fram i ett försök att undvika koordinationsproblemen med pMDI. Pulverinhalatorernas fördelar är att de är små och fria från KFK (klorfluorkarbon) (29).

I dagsläget finns det endast ett fåtal pulverinhalatorer som kan avge flera olika aktiva substanser (antingen separat eller i kombination), som patienterna kan använda i olika behandlingsfaser och sjukdomsstadier (2, 27).

5 EASYHALER®-INHALATORN HAR BEVISAT HÖG ACCEPTANS

5.1 Easyhaler®-inhalatorn kan användas för att avge flera olika läkemedelssubstanser och förenklar därmed behandlingen

Easyhaler® är en dosreglerad pulverinhalator (dmDPI) som tagits fram av Orion Pharma. Easyhaler® har utformats för att likna en konventionell pMDI vad gäller form och handhavande, och är både enkel och praktisk att använda (61). Den innehåller ett pulver (en blandning av en eller flera aktiva substanser och laktos). Dosen inhaleras med en enkel teknik som varken kräver koordination eller fingerfärdighet. På marknaden finns förnärvarande följande Easyhaler®-produkter: salbutamol (100 och 200 µg/dos), beklometasondipropionat (100, 200 och 400 µg/dos), budesonid (100, 200 och 400 µg/dos) och formoterolfumaratdihydrat (12 µg/dos) som monoprodukter (en aktiv substans) i för behandling av astma hos vuxna och barn ≥6 år, samt formoterol och salbutamol för behandling av KOL. För att kunna erbjuda patienterna fler produkter som kan användas i Easyhaler®-inhalatorn har en fast kombinationsprodukt med budesonid och formoterolfumaratdihydrat tagits fram för behandling av både astma och KOL. Enligt flera prövningar och efter lång tids klinisk användning är Easyhaler® dmDPI lämplig för effektiv läkemedelsavgivning till lungan hos vuxna och barn. De första kliniska studierna av Easyhaler® gjordes 1992, då man använde salbutamol som aktiv substans. I den efterföljande produktutvecklingen lade man till beklometasondipropionat, budesonid och formoterol som aktiva substanser i Easyhaler®-inhalatorn (62–75).

Patientexponeringen har beräknats med utgångspunkt från försäljningsvolymer (marknadsexponering) och baseras på de angivna dagliga doserna. Den totala exponeringen för de marknadsförda Easyhaler®-produkterna har beräknats till följande: salbutamol Easyhaler® 859 881 patientår (från januari 1997 till december 2012), beklometason Easyhaler® 708 365 patientår (från september 1994 till december 2012), budesonid Easyhaler® 1 100 231 patientår (från januari 2003 till december 2012) och formoterol Easyhaler® 352 279 patientår (från november 2004 till december 2012).

5.2 Easyhaler® garanterar exakt dosering

Easyhaler®-inhalatorns unika design har visat sig ge en effektiv läkemedelsavgivning, såväl vad gäller dosernas noggrannhet som en jämn deponering i lungorna (68, 76–78). Det bör särskilt

uppmärksammas att doseringsnoggrannheten är enhetlig vid ett brett spektrum av flödeshastigheter i jämförelse med såväl Diskus® som Turbuhaler®(76).

Produkten har också en utformning som gör den användarvänlig och hjälper patienterna kontrollera att dosen har avgetts korrekt:

- Dosräknaren visar tydligt hur många doser som finns kvar.
- Om doseringen lyckas bekräftas detta genom att patienten känner en smak av laktos.
- Inhalatorn aktiveras genom tre enkla steg: skaka, klicka, inhalera.

Själva inhalatorn i Bufomix Easyhaler® har förbättrats ytterligare jämfört med inhalatorn till de nu marknadsföra Easyhaler®-monoprodukterna genom att kanalen i inhalatorns munstycke har modifierats. Förändringen ökar fraktionen fina partiklar genom att möjliggöra en effektiv avskiljning av de aktiva substanserna från bäraren (laktos). Den är inte synlig för patienten och förändrar inte användningen av inhalatorn i jämförelse med dagens Easyhaler®-produkter. Studieresultaten om korrekt användning och acceptans för Easyhaler® med monoprodukter gäller därför även Bufomix Easyhaler®.

5.3 Easyhaler® är enkel att använda och föredras av patienterna

Flera studier har genomförts för att jämföra acceptans och användarvänlighet för olika pulverinhalatorer hos patienter med astma och KOL. Slutsatserna visar att acceptansen för Easyhaler® är god jämfört med Turbuhaler® och andra produkter.

De flesta patienterna ansåg att det är lättare eller lika lätt att hantera Easyhaler® som konventionella dosreglerade inhalatorer. I två öppna randomiserade parallellgruppsstudier med astmatiska patienter som redan stod på ICS, föredrog majoriteten av patienterna Easyhaler® framför MDI vad gällde enkel användning (72 %), enkel administrering av läkemedlet (71 %) och design (68 %). Patienterna tyckte också att Easyhaler® var enklare att rengöra (56 %), mindre besvärande att använda offentligt (82 %) och att administreringen av läkemedlet var lika lätt eller lättare att utföra (97 %) (69). I en annan studie ansågs Easyhaler® vara enklare att använda (72 %), enklare att bära med sig (95 %) och enklare att rengöra (82 %) (79).

I en randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy 6-månadersstudie med parallella grupper, föredrog barn Easyhaler® framför Turbuhaler® vad gällde användning och totalt sett ($p<0,001$) (75). I en randomiserad, dubbelblind 8-veckorsstudie där 326 vuxna med nydiagnostiserad lindrig till måttlig astma deltog, ansåg patienterna att Easyhaler® var bättre än Turbuhaler® och 64 % av patienterna uppgav att de skulle ha valt Easyhaler® (73). I ytterligare en studie ansåg 80 % av patienterna att Easyhaler® var lättare eller lika lätt att använda som Diskhaler® (80).

En metaanalys av nio kliniska prövningar på 802 patienter visade att Easyhaler® föredrogs framför en MDI, med eller utan spacer för samtliga analyserade egenskaper (81). För ett tillförlitligt resultat valdes sådana frågor som systematiskt hade ställts i samtliga kliniska studier för att få ett representativt patientantal. De frågor valdes ut som rörde patienternas förmåga att använda en inhalator på rätt sätt och därmed få i sig korrekt dos. De frågor som rörde enskilda

funktioner i inhalatorerna var sådana som befunnits mäta relevanta funktioner på ett oberoende sätt, enligt Boe et al (81, 82). Upplevd användarvänlighet var klart störst för Easyhaler®-inhalatorn (p<0,001). Totalt sett föredrog patienterna Easyhaler® framför MDI plus spacer (87 % kontra 7 %; p<0,001) och Turbuhaler® (60 % kontra 35 %; p<0,01) (81).

Kliniska studier har visat att denna inhalator är jämförbar med dem som ofta skrivs ut och att den föredras av många patienter. Easyhaler®-inhalatorn har konstaterats uppfylla de flesta av kriterierna för en idealisk inhalator (83).

6 BUFOMIX EASYHALER® ÄR EN EFFEKTIV OCH SÄKER INHALATOR

6.1 Godkänd indikation

Orion Pharma har utvecklat inhalationspulver med budesonid/formoterolfumaratdihydrat för Easyhaler® (Bufomix Easyhaler®) för:

Regelbunden astmabehandling när en kombination av ICS och LABA är lämpligt:
- patienter med otillräcklig kontroll på inhalerade kortikosteroider och inhalerade ”vid behovs”-SABA

eller
- patienter som redan uppnår tillräcklig kontroll på både ICS och LABA.

Symtomatisk behandling av patienter med svår KOL (FEV_1 < 50 % av förväntat normalvärde) och upprepade exacerbationer i anamnesen, som har betydande symtom trots regelbunden behandling med LABA.

Den föreslagna produktresumén är till största delen densamma som produktresumén för originalprodukten Symbicort Turbuhaler® när det gäller underhållsbehandling för vuxna, samt underhållsbehandling för barn från 12 års ålder med astma.

Budesonid/formoterol Easyhaler® innehåller budesonid/formoterolfumaratdihydrat, mängden beror på produktstyrkan:
- 160/4,5 µg/inhalation (avgiven dos)
- 320/9 µg/inhalation (avgiven dos)

Budesonid/formoterol-produkterna för Easyhaler® har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning vad gäller aktiva substanser och samma läkemedelsform som referensprodukterna Symbicort® av motsvarande styrka. Inom EU kallas dessa produkter Symbicort Turbuhaler ®eller Turbohaler®, i vissa länder med suffixet ”forte” för den högsta styrkan. Symbicort® märks med avgiven dos (160/4,5 och 320/9 µg/inhalation) eller med doserad dos (200/6 och 400/12 µg/inhalation).

6.2 Effekt och säkerhet

Bufomix Easyhaler® har visat sig vara terapeutiskt ekvivalent med originalprodukten budesonid/formoterol för oral inhalation, Symbicort Turbuhaler® (AstraZeneca), enligt CHMP:s riktlinjer om kraven på klinisk dokumentation av oralt inhalerade produkter (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1). Flera kliniska studier och *in vitro*-studier utfördes inför godkännandet för försäljning.

Fyra farmakokinetiska studier har utförts för att jämföra Bufomix Easyhaler® med referensprodukten (TRIPECO 3103010, REFLI 31030012, REPECO 3103004 och PAX-PILOT 3103007). Resultaten visa att Bufomix Easyhaler® 320/9 µg/inhalation är bioekvivalent med referensprodukten Symbicort Turbuhaler® vad gäller lungdeponering (effekt) och non-inferiority vad gäller total systemisk exponering (säkerhet).

Resultaten av de farmakokinetiska studierna kan tillämpas på Bufomix Easyhaler® av alla styrkor eftersom *in vitro*-studierna visade jämförbar doslinjäritet hos Bufomix Easyhaler® och referensprodukten för alla styrkor. Resultaten av studierna kan också extrapoleras till alla patientgrupper eftersom *in vitro*-studierna visar jämförbart beroende av flödeshastigheten hos alla produkter vid de olika flödeshastigheter som är kliniskt användbara i den avsedda patientpopulationen (för alla föreslagna styrkor). Dosavgivningen från Easyhaler® är relativt enhetlig oavsett vilken inhalationsteknik som används av patienterna i de olika åldersgrupperna.

Inga studier av klinisk effekt eller säkerhet med farmakodynamiska effektmått krävdes eftersom terapeutisk ekvivalens kunde påvisas vid farmakokinetiska studier och *in vitro*-studier. Det finns dock omfattande publicerade kliniska data om inhalerat budesonid och formoterol, administrerat såväl via separata inhalatorer som en enda inhalator. Kombinationen budesonid/formoterol har dessutom använts kliniskt i flera år för behandling av astma och KOL.

7 BUFOMIX EASYHALER® ÄR KOSTNADSEFFEKTIV OCH INNEBÄR BESPARINGAR JÄMFÖRT MED SYMBICORT TURBUHALER®

7.1 Easyhaler®-inhalatorn är kostnadseffektivare än standardbehandling

I Storbritannien genomfördes en ”real life”-studie för att undersöka klinisk effekt och kostnadseffektivitet om astmapatienter gick över från andra typer av inhalatorer till Easyhaler® för administrering av inhalerade kortikosteroider (ICS) (84). Detta var en retrospektiv studie med matchade kohorter som omfattade 1 958 astmapatienter (vuxna och barn) som behandlades inom primärvården i Storbritannien. Man använda data från Optimum Patient Care Research Database and Clinical Practice Research Datalink. Andra inhalatorer var trycksatta dosreglerade inhalatorer, andningsaktiverade inhalatorer och pulverinhalatorer, med beklometason, budesonid, flutikason eller ciklesonid. De patienter som stod kvar på andra inhalatorer (samma läkemedel, samma dos och samma inhalator, n=979), matchades 1:1 mot dem som bytte till Easyhaler (beklometason eller budesonid) med samma eller lägre ICS-dos (n=979) baserat på ålder, kön, indexår för patientkontroll/byte, senast använda ICS, dosering och inhalator, antalet svåra exacerbationer och genomsnittlig daglig kortverkande β_2-agonistanvändning (SABA) under

föregående år. Kliniskt resultat och sjukvårdskostnader jämfördes mellan grupperna i 12 månader före och efter bytet.

Co-primära kliniska resultat var 1) bedömning av astmakontroll (RDAC, risk domain asthma control) – ingen astmarelaterad sjukhusinläggning, akutanvändning av oral steroid, eller nedre luftvägsinfektion; 2) exacerbationsfrekvens (enl. definition av American Thoracic Society, ATS) – där exacerbation är astmarelaterad sjukhusinläggning eller akutanvändning av oral steroid; 3) exacerbationsfrekvens (klinisk definition) – där exacerbation är ATS-exacerbation eller nedre luftvägsinfektion; och 4) total astmakontroll (OAC) – RDAC + genomsnittlig dos salbutamol-ekvivalent SABA ≤ 200 µg/dag. Non-inferiority (minst likvärdighet) hos Easyhaler® testades mot andra inhalatorer för de fyra co-primära resultatmåtten i ordningsföljd (hierarkisk ordning) genom jämförelse av skillnaderna i andelen patienter (Easyhaler® kontra annan inhalator) som uppnådde astmakontroll eller inte hade några allvarliga exacerbationer under utfallsåret, med ett gränsvärde på 10 % skillnad.

I studien påvisades non-inferiority för Easyhaler® för samtliga fyra co-primära resultatmått. Efter justering för ”confounders” vid baslinjen var emellertid sannolikheten för patienterna i Easyhaler®-gruppen att uppnå total astmakontroll större än för patienterna i gruppen med andra inhalatorer [justerad OR (95 % CI) 1,26 (1,05; 1,52)].

Man såg inga signifikanta skillnader i de totala astmarelaterade sjukvårdskostnaderna mellan grupperna under baslinjeåret (det föregående året), men de totala kostnaderna var signifikant lägre i Easyhaler®-gruppen än i gruppen med andra inhalatorer under hela resultat året, främst på grund av en större ökning av SABA-användning i gruppen med andra inhalatorer (genomsnittlig differens 5,5 GBP/patient/år, p=0,001) och den större minskningen av primärvårdsbesök på grund av astma i Easyhaler®-gruppen mellan baslinjeår och resultat år (genomsnittlig differens 13,5 GBP/patient/år, p<0,001).

I studien drogs slutsatsen att byte från en annan typ av ICS-inhalator till Easyhaler® på kliniken, med samma eller lägre ICS-dos, kan göras utan försämrad klinisk effekt och utan kostnadsökning. Patienterna som gick över till Easyhaler® hade faktiskt signifikant större sannolikhet att uppnå total astmakontroll och hade jämförbara eller lägre astmarelaterade sjukvårdskostnader (i genomsnitt 192,1 GBP/patient/år) än patienter som stod kvar på en annan ICS-inhalator än Easyhaler® (i genomsnitt 215,4 GBP/patient/år, p=0,025) (84).

7.2 Bufomix Easyhaler® innebär kostnadsbesparingar för samhället

7.2.1 Ekonomisk analys av Bufomix Easyhaler®

Bufomix Easyhaler® har visats vara terapeutiskt ekvivalent med originalprodukten för budesonid/formoterol, Symbicort Turbuhaler®. I den ekonomiska analysen jämfördes kostnaderna för astmatiker eller KOL-patienter som behandlades med Bufomix Easyhaler® med kostnaderna för Symbicort Turbuhaler®. Vi gjorde en kostnadsminimeringsanalys, under

antagandet att det inte fanns några skillnader i klinisk effekt och säkerhetsprofil mellan produkterna eller i relaterade sjukvårdskostnader, dvs. vi fokuserade enbart på läkemedelskostnaden.

7.2.1.1 Data och metoder

Direkta läkemedelskostnader beräknades ur ett samhälleligt perspektiv med Sverige som exempel. Årliga kostnader för de behandlade patienterna ingick i beräkningarna av direkta kostnader. I läkemedelskostnaden ingick årliga kostnader för behandling med Bufomix Easyhaler® eller Symbicort Turbuhaler®.

Användning av Symbicort Turbuhaler® beräknades från IMS försäljningsdata för den 12-månadersperiod som avslutades med februari 2014. Totalt antal sålda produkter utgjorde grund för beräkningen. Priset per produkt är återförsäljningspriset (i februari 2014, källa TLV). Den årliga kostnaden för Symbicort beräknades separat med utgångspunkt från styckpriset för de olika förpackningar som finns på marknaden.

7.2.1.2 Resultat

Kostnadsminimeringsanalysen visade att behandling med Bufomix Easyhaler® har betydligt lägre direkta kostnader än Symbicort Turbuhaler® (tabell 1–3).

Om man byter ut 20 % av allt budesonid/formoterol i kombination mot Bufomix Easyhaler® skulle man kunna spara 61,7 miljoner SEK per år på AIP-nivå (apotekets inköpspris) och 61,5 miljoner SEK AUP (apotekets utförsäljningspris) (tabell 2). Om man byter ut all Symbicort Turbuhaler® som används idag mot Bufomix Easyhaler® skulle man kunna spara 367,6 miljoner SEK per år på AIP-nivå och 307,5 miljoner SEK AUP i Sverige (tabell 3).

Tabell 1. Kostnader för Symbicort Turbuhaler® i Sverige under 12-månadersperioden som avslutas med februari 2014.

Produkt	**Förpackning**	**Antal MAT/2/14**	**Pris per förpackning, SEK (AIP)**	**Pris per förpackning, SEK (AUP)**	**Årlig kostnad AIP (1)** **SEK (tusental)**	**Årlig kostnad AUP (2)** **SEK (tusental)**
SYMBICORT TURBUHALER TOTALT (160/4,5, 320/9)		**536 673**			**685 433**	**724 341**
SYMBICORT TURBUHALER 160/4.5	120 DOS	162 905	574,18	632,5	93 440	102 930
SYMBICORT TURBUHALER 160/4.5	3 X 120 DOS	141 716	1 722,56	1 804	243 795	255 321
SYMBICORT TURBUHALER FORTE 320/9	60 DOS	44 157	573,28	588	25 277	27 844
SYMBICORT TURBUHALER FORTE 320/9	3 X 60 DOS	187 895	1 719,88	1 801,5	322 921	338 246

Källor: Försålda enheter enligt IMS mars 2014, priser enligt TLV mars 2014

1) Total årlig kostnad inkluderar även parallellimport. Detta är 0,1 % lägre än beräkningen av Astra Zenecas priser multiplicerat med den totala volymen på marknaden.

2) Skillnaden mellan AIP och AUP i procent för Astra Zeneca används för att beräkna total AUP-försäljning.

Tabell 2. *Budgetscenario 1: begränsad marknadsandel för Bufomix Easyhaler®*
Uppskattade årliga kostnader och kostnadsbesparingar med Bufomix Easyhaler® i Sverige. Beräkningarna bygger på en uppskattad prisrabatt på -45 % (AIP) och en marknadsandel på 20 % (baserat på 12-månadersperioden som avslutas februari 2014).

Produkt	Förpackning	Årlig samhälls-kostnad för Bufomix AIP SEK (tusental)	Årlig samhälls-besparing med Bufomix Easyhaler kontra Symbicort Turbuhaler AIP, SEK (tusental)	Årlig samhälls-kostnad för Bufomix AUP SEK (tusental)	Årlig samhälls-besparing med Bufomix Easyhaler kontra Symbicort Turbuhaler AUP, SEK (tusental)
BUFOMIX EASYHALER TOTALT		**75 398**	**-61 689**	**83 360**	**-61 509**
BUFOMIX EASYHALER 160/4.5	120 DOS	10 278	-8 410	12 352	-8 234
BUFOMIX EASYHALER 160/4,5	3 X 120 DOS	26 817	-21 942	29 107	-21 958
BUFOMIX EASYHALER 320/9	60 DOS	2 780	-2 275	3 341	-2 227
BUFOMIX EASYHALER 320/9	3 X 60 DOS	35 521	-29 063	38 560	-29 089

Tabell 3. *Budgetscenario 2: alla patienter går över till Bufomix Easyhaler®*
Uppskattade årliga kostnader och kostnadsbesparingar med Bufomix Easyhaler® i Sverige. Beräkningarna bygger på en uppskattad prisrabatt på -45 % AIP och en marknadsandel på 100 % (baserat på 12-månadersperioden som avslutas februari 2014).

Produkt	Förpackning	Årlig samhälls-kostnad för Bufomix AIP SEK (tusental)	Årlig samhälls-besparing med Bufomix Easyhaler kontra Symbicort Turbuhaler AIP, SEK (tusental)	Årlig samhälls-kostnad för Bufomix AUP SEK (tusental)	Årlig samhälls-besparing med Bufomix Easyhaler kontra Symbicort Turbuhaler AUP, SEK (tusental)
BUFOMIX EASYHALER TOTALT		**317 789**	**-367 644**	**416 798**	**-307 544**
BUFOMIX EASYHALER 160/4.5	120 DOS	51 392	-42 048	61 758	-41 172
BUFOMIX EASYHALER 160/4,5	3 X 120 DOS	109 708	-134 087	145 533	-109 788
BUFOMIX EASYHALER 320/9	60 DOS	11 375	-13 902	16 706	-11 137
BUFOMIX EASYHALER 320/9	3 X 60 DOS	145 314	-177 607	192 800	-145 446

Eftersom acceptansen för inhalatorn spelar en viktig roll vid astmabehandlingen kan denna analys underskatta de verkliga fördelarna med Bufomix Easyhaler®. Vid kostnadsminimeringsanalysen beaktades inte den potentiellt högre efterlevnaden med Bufomix Easyhaler® som kan resultera i bättre behandlingskontroll och ytterligare besparingar, vilket visats i tidigare ”real life”-kostnadseffektivitetsanalyser av Easyhaler® (84).

8 SLUTSATSER

Bufomix Easyhaler® har visats vara terapeutiskt ekvivalent med originalprodukten för budesonid/formoterol, Symbicort Turbuhaler®. En Easyhaler®-inhalator har demonstrerats vara enkel att använda och föredras av patienterna framför Turbuhaler och har potential att förbättra behandlingskontrollen genom ökad efterlevnad. Jämfört med Symbicort Turbuhaler är Bufomix Easyhaler® kostnadseffektiv och innebär kostnadsbesparingar för samhället.

9 REFERENSER

FÖRKORTNINGAR OCH ORDLISTA

CHMP	Kommittén för humanläkemedel
KOL	Kroniskt obstruktiv lungsjukdom
dmDPI	Dosreglerad pulverinhalator (device-metered dry powder inhaler)
DPI	Pulverinhalator (dry powder inhaler)
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhalerad kortikosteroid (inhaled corticosteroid)
LABA	Långverkande β2-adrenerg receptoragonist
OIP	Klinisk dokumentation för oralt inhalerade produkter
pMDI	Trycksatt dosreglerad inhalator (pressurised metered-dose inhaler)
RCT	Randomiserad kontrollerad prövning
SABA	Kortverkande β2-adrenerg receptoragonist
WHO	Världshälsoorganisationen