



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

Att.: Pia Krogsgaard Villadsen

30. juni 2021  
Sagsnr. 2021060716

Reference usk  
T +45 44 88 93 50  
E usk@dkma.dk

## **Enerzair Breezhaler ændrer tilskudsklausul**

### **Afgørelse**

Tilskudsklausulen for Enerzair Breezhaler, inhalationspulver, hårde kapsler med indhold af indacaterol + glycopyrronium + mometasonfuroat i styrken 114+46+136 µg/dosis (herefter Enerzair) ændres med virkning fra den 12. juli 2021 til følgende klausul:

*"Voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt".*

### **Sagsfremstilling**

Vi har den 2. juni 2021 modtaget jeres ansøgning om generelt klausuleret tilskud til Enerzair til følgende klausul:

*Voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt.*

I oplyser, at I ansøger på baggrund af tilskudsbeslutning for Trimbow og harmonisering af tilskudsklausulerne for sammenlignelige lægemidler. Enerzair blev markedsført 3. juli 2020.

### Godkendt indikation

Enerzair indeholder mometasonfuroat, der er et glukokortikoid til inhalation (ICS), indacaterol, der er en langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (LABA) og glycopyrronium, der er et langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA).<sup>1</sup>

Enerzair er ifølge produktresuméet<sup>1</sup> indiceret som vedligeholdelsesbehandling ved astma hos voksne patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af en langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist og en høj dosis af et inhalationssteroid, og som har oplevet en eller flere astmaeksacerbationer i det forudgående år.

### Anbefalet dosis

Inhalation af indholdet i en kapsel én gang dagligt.<sup>1</sup>

### Behandlingsvejledninger

Inhalationslægemidler til behandling af astma omfatter SABA, ICS, ICS + LABA og ICS + LABA + LAMA. Derudover findes leukotrien-receptorantagonister (LTRA), anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R og kortikosteroider.

### GINA

Ifølge de seneste anbefalinger fra Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>2</sup> justeres astma behandling i en kontinuerlig cyklus af vurdering, behandling og gennemgang

af patientens respons i både symptomkontrol, fremtidig risiko for eksacerbationer og bivirkninger samt af patientens præferencer. GINA (2021) er udvidet med to *tracks* bestående af foretrukken behandling og alternativ behandling. GINA udkommer årligt med opdaterede anbefalinger baseret på nyeste tilgængelige evidens.

GINA angiver at den foretrukne astmaforebyggende behandling (*track 1*) på trin 1-4 repræsenterer den bedste behandling for de fleste patienter og trin 5 repræsenterer patienternes individuelle behov (se Tabel 1).

**Tabel 1. GINAs (2021) anbefalinger for farmakologisk behandling af astma<sup>2</sup>**

	Foretrukne forebyggende behandling ( <i>track 1</i> )	Alternativ forebyggende behandling ( <i>track 2</i> )	Andre forebyggende behandlinger ( <i>track 1 &amp; 2</i> )
<b>Trin 1</b>	Lav-dosis ICS + formoterol ved behov	Lav-dosis ICS når SABA anvendes	
<b>Trin 2</b>		Lav-dosis ICS	Lav-dosis ICS når SABA anvendes <i>eller</i> daglig LTRA <i>eller</i> tilføjelse af HDM SLIT
<b>Trin 3</b>	Lav-dosis ICS + LABA		Medium-dosis ICS <i>eller</i> tilføjelse af LTRA <i>eller</i> HDM SLIT
<b>Trin 4</b>	Medium-dosis ICS + LABA	Medium-/høj-dosis ICS + LABA	Tilføjelse af LAMA <i>eller</i> LTRA <i>eller</i> HDM SLIT <i>eller</i> skift til høj-dosis ICS
<b>Trin 5</b>	Tilføjelse af LAMA. Henvi til fænotypisk vurdering ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Overvej høj-dosis ICS + formoterol.		Tilføjelse af azithromycin (voksne) <i>eller</i> LTRA; tilføjelse af lav-dosis OCS men overvej bivirkninger
<b>Behovsbehandling</b>	Lav-dosis ICS + formoterol ved behov	SABA	

Ifølge GINA<sup>2</sup> har studier vist, at tilføjelse af LAMA til medium- eller høj-dosis ICS + LABA giver en beskedent forbedring i lungefunktionen, dog ikke i symptomer. I nogle studier, er der vist en lille reduktion i eksacerbationer. Et studie viste, at hyppigheden af alvorlige eksacerbationer var lavere hos patienter i behandling med højdosis ICS + LABA end lav- til medium-dosis ICS + LABA + LAMA.

GINA<sup>2</sup> skriver i øvrigt, at LAMA bør betragtes som tillægsbehandling, hvis patientens astma er vedvarende ukontrolleret på trods af medium- eller højdosis ICS + LABA. For patienter med eksacerbationer, er det vigtigt at sikre, at patienterne får tilstrækkelig ICS, for eksempel medium-dosis ICS + LABA, før det overvejes at tilføje LAMA.

#### DLS

Dansk Lungemedicinsk Selskab (2020) (DLS)<sup>3,4</sup> baserer deres anbefalinger for farmakologisk behandling af astma på anbefalingerne fra GINA (2020)<sup>5</sup>.

DLS' anbefalinger for behandling af astma findes i to retningslinjer; Astma – Monitoring og behandling af mild til moderat astma (2020)<sup>3</sup> og Astma – Svær – Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma (2020)<sup>4</sup>.

DLS' overordnede anbefalinger for hvert behandlingstrin (voksne og unge over 12 år) er sammenskrevet i Tabel 2.

**Tabel 2. DLS' (2020) overordnede anbefalinger for farmakologisk behandling af astma<sup>3,4</sup>**

	Foretrukne forebyggende behandling	Alternativ forebyggende behandling	Foretrukne behovsbehandling	Alternativ behovsbehandling
Trin 1	Lav-dosis ICS + formoterol ved behov*	Lav-dosis ICS når SABA anvendes*	Lav-dosis ICS + formoterol ved behov*	SABA
Trin 2	Daglig lav-dosis ICS <i>eller</i> lav-dosis ICS + formoterol efter behov*	Lav-dosis ICS når SABA anvendes* <i>eller</i> LTRA		
Trin 3	Lav-dosis ICS + LABA	Medium-dosis ICS <i>eller</i> lav-dosis LTRA + ICS#	Lav-dosis ICS + formoterol ved behov†	
Trin 4	Medium-dosis ICS + LABA	Høj-dosis ICS <i>eller</i> LAMA <i>eller</i> LTRA *		
Trin 5	Høj-dosis ICS + LABA Overvej tilføjelse af LAMA, LTRA, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4-13 og makrolider	Peroral kortikosteroid		

\* Off-label, data kun tilgængelig for budesonid-formoterol

# Overvej Allergen Immunoterapi med husstøvmideallergen til sensibiliserede patienter med allergisk rhinitis og FEV<sub>1</sub> > 70 % af forventet.

† Foretrukken anfaldsmedicin, såfremt fast behandling med budesonid-formoterol eller beclomethasone dipropionate-formoterol

DLS skelner ikke mellem optimeringsmulighederne for behandling af patienter på trin 4. De skriver dog om LAMA, at denne som *add-on* terapi til ICS og ICS + LABA har vist, at reducere eksacerbationer og dermed øge astmakontrol for pågældende patienter.<sup>3</sup> Med henblik på optimering af behandling for patienter på trin 5 anbefaler DLS tillæg af LAMA, særligt for patienter med tendens til eksacerbationer eller ved nedsat lungefunktion.<sup>4</sup>

#### Behandlingspris og -alternativer

Behandlingsprisen for Enerzair er 16,78-17,60 kr. per dag.

I Tabel 3 ses de aktuelt markedsførte lægemidler, Enerzair Breezhaler og Trimbow, med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af astma.

**Tabel 3. Relevante markedsførte lægemidler med indhold af ICS + LABA + LAMA godkendt til behandling af astma**

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
Indacaterol + glycopyrroniumbromid + mometasonfuroat 150+63+160 µg (Enerzair Breezhaler) <sup>1</sup>	<u>Astma</u> Vedligeholdelsesbehandling ved astma hos voksne patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af en langtidsvirkende β-agonist og en høj dosis af et inhalationssteroid, og som har oplevet en	Generelt klausuleret tilskud til voksne med astma, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af LABA og høj dosis af ICS,	16,78-17,60 [30; 90 doser]

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
	eller flere astma-eksacerbationer i det forudgående år.	<i>hvor tillæg af montelukast er forsøgt med utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger eller hvor speciallæge i lungemedicin har vurderet, at tillæg af LAMA er mere hensigtsmæssigt end montelukast</i>	
Formoterol + glycopyrroniumbromid + beclometason 9+5+87 µg, Inhalationsspray (Trimbow) <sup>6</sup>	<p><u>KOL</u> Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som ikke bliver tilstrækkeligt behandlet med en kombination af et inhaleret kortikosteroid og en langtidsvirkende beta2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarin antagonist.</p> <p><u>Astma</u> Vedligeholdelsesbehandling af astma hos voksne, som ikke bliver tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en medium dosis af inhaleret kortikosteroid, og som oplevede én eller flere eksacerbationer af astma i det foregående år.</p>	Generelt klausuleret tilskud til voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt.	18,57- 18,94 [120; 360 doser]

\* Tilskudspris i takstperioden 28. juni 2021 til 11. juli 2021.

### Sagsforløb

I har den 2. juni 2021 ansøgt om ændring af tilskudsklausulen for Enerzair. I foreslår, at tilskudsklausulen ændres til:

*"Voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt".*

I henviser blandt andet til Medicintilskudsnævnets indstilling af den 3. maj 2021<sup>a</sup>, hvor Medicintilskudsnævnet anbefalede, at Trimbow med indhold af formoterol + glycopyrronium + beclomethason i styrken 5+9+87 µg/dosis (herefter Trimbow) får generelt klausuleret tilskud til:

<sup>a</sup> Medicintilskudsnævnets indstilling – Trimbow af den 3. maj 2021. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/~/-/media/098BF6F77154405188D81B300E1653D5.ashx>

*"Voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt".*

Medicintilskudsnettet udtalte blandt andet:

*"Vi begrundet vores indstilling med, at Trimbow har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen for Trimbow står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter omfattet af ovenstående klausul.*

*Vi lægger ved vores vurdering vægt på, at Trimbow er godkendt som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af inhalationskortikosteroid (ICS) og en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) eller en kombination af en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA).<sup>1</sup> Derudover er Trimbow godkendt som vedligeholdelsesbehandling til voksne med astma, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en langtidsvirkende  $\beta$ 2-agonist (LABA) og en medium dosis af inhalationskortikosteroid (ICS), og som oplevede én eller flere eksacerbationer af astma i det foregående år.<sup>1</sup>*

[...]

*Vi lægger endvidere vægt på, at GINA<sup>8</sup> (2020) og DLS (2019 og 2020)<sup>10,11</sup> blandt andet anbefaler et tillæg af LAMA til behandling af astma fra trin 4. GINA (2020) anbefaler specifikt lægemiddelstoffet tiotropium (LAMA) på baggrund af manglende data for andre LAMA-lægemiddelstoffer. I DLS' opdaterede vejledning for behandling af mild til moderat astma<sup>10</sup> (2020) samt vejledningen for behandling af svær astma<sup>11</sup> (2019), skelnes der ikke mellem de forskellige LAMA. Vi vurderer, at glycopyrronium er ligeværdig med tiotropium ved behandling af astma patienter.*

*Derudover lægger vi i vores vurdering vægt på, at studierne TRIMARAN<sup>12</sup> og TRIGGER<sup>12</sup> viste en klinisk relevant effekt på vedligeholdelsesbehandling af astma hos voksne med ukontrolleret astma, og som havde oplevet én eksacerbation året inden inklusion i studiet, samt tidligere havde forsøgt behandling med LABA + ICS. Da der ikke foreligger dokumentation for børn og unge under 18 år, indstiller vi, at klausulen i lighed med indikationen begrænses til voksne patienter.*

*Vi vurderer, at den behandlingsmæssige værdi for Trimbow står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter omfattet af ovenstående klausul.*

*Prisen per daglig dosis for Trimbow udgør 18,57-18,94 kr., og prisen er dermed på niveau med de tre øvrige markedsførte lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS, som har generelt klausuleret tilskud. Vi vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af Trimbow er på samme niveau, som de øvrige markedsførte tilskudsberettigede LABA + LAMA + ICS lægemidler. [...]"*

## **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>b</sup> § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger

<sup>b</sup> Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Enerzair har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til patienter omfattet af klausulen:

*"Voksne med astma, hvor behandling med en kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt".*

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling<sup>a</sup> om at indstille Trimbaw til generelt klausuleret tilskud til samme patientgruppe med astma, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 3. maj 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Enerzair har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vægt på, at Enerzair ifølge produktresumet<sup>1</sup> er godkendt som vedligeholdelsesbehandling ved astma hos voksne patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af en langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist og en høj dosis af et inhalationssteroid, og som har oplevet en eller flere astmaeksacerbationer i det forudgående år.

Derudover lægger vi vægt på, at DLS (2020)<sup>3,4</sup> anbefaler tillæg af LAMA til behandling af astma fra trin 4, samt at GINA<sup>2</sup> (2021) anbefaler LAMA som foretrukken forebyggende (*track 1*) og alternativ forebyggende (*track 2*) tillægsbehandling på trin 5, hvis patienten har vedvarende ukontrolleret astma på trods af medium- eller høj-

dosis ICS + LABA og som anden forebyggende individuel behandling (*track 1 og 2*) på trin 4. På denne baggrund vurderer vi at ovenstående klausul for Enerzair udgør en velafgrænset gruppe, som må forventes at have en værdifuld effekt af Enerzair.

Vi finder, at den behandlingsmæssige værdi af Enerzair står i et rimeligt forhold til prisen for patienter omfattet af tilskudsklausulen og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at nævnet vurderer, at lægemidler indeholdende en trippelbehandling med LAMA til behandling af astma er ligeværdige. Behandlingsprisen for Enerzair på 16,78-17,60 kr. per dag er lidt lavere end Trimbow med indhold af ICS + LABA + LAMA til behandling af astma, der har en behandlingspris på 18,57-18,94 kr. per dag.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Enerzair, til den ovenfor nævnte klausul.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

### Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, og § 1, stk. 3 sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen<sup>c</sup>.

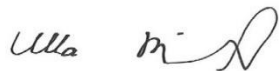
\* \* \*

### Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Enerzair bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

### Referencer

---

<sup>1</sup> Produktresumé for Enerzair Breezhaler. European Medicines Agency. Offentliggjort 21. juli 2020. Opdateret 12. maj 2021. Besøgt 21. juni 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_da.pdf)

<sup>2</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Tilgængelig fra: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>

<sup>3</sup> Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – Monitorering og behandling af mild til moderat astma. Revision 18. november 2020. Version: 2. Besøgt 10. juni 2021.

---

Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma/409-astma-monitring-og-behandling-af-mild-til-moderat-astma.html>

<sup>4</sup> Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – Svær – Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. Dato: 29. januar 2020. Retningslinje nummer: 1. Besøgt 10. juni 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma/384-astma-svaer-udredning-og-behandling-af-patienter-med-mulig-svaer-astma.html>

<sup>5</sup> Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Tilgængelig fra: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf)

<sup>6</sup> Produktresume for Trimbrow. European Medicines Agency. Offentliggjort 9. august 2017. Opdateret 9. april 2021. Besøgt 30. juni 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trimbow-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_da.pdf)