



AstraZeneca A/S
Att. Søren Clausen

8. marts 2021
Sagsnr. 2020042197

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

Trixeo Aerosphere får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Trixeo Aerosphere inhalationsspray, suspension med indhold af formoterol + glycopyrronium + budesonid i styrken 5+7,2+160 µg/dosis får med virkning fra markedsføringstidspunktet generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

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

Sagsfremstilling

I har den 2. november 2020 ansøgt om generelt tilskud til det receptpligtige lægemiddel Trixeo Aerosphere inhalationsspray med indhold af formoterol + glycopyrronium + budesonid i styrken 5+7,2+160 µg/dosis (herefter Trixeo).

Trixeo er ifølge produktresumeeet¹ indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende β₂-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende β₂-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist.

Den anbefalede dosis af Trixeo er to inhalationer to gange dagligt.¹

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL)

Ved KOL er der forandringer i lungevævet og i de store og små luftveje. De typiske symptomer forbundet med disse forandringer er åndenød, kronisk hoste og ekspektoration. Det skyldes, at der sker en ophobning af sekret, hvilket medfører obstruktion samt destruktion af de små luftveje. Der er betydelig variation i disse forandringer imellem forskellige patienter, hvilket giver anledning til forskellige manifestationer. KOL skyldes en blanding af genetiske faktorer og miljøpåvirkninger, hvoraf tobaksrygning er den vigtigste risikofaktor.^{2,5}

Behandlingsvejledninger

Inhalationslægemidler til behandling af KOL omfatter korttidsvirkende beta-2-agonister (SABA), korttidsvirkende antikolinergika (SAMA), langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA), langtidsvirkende antikolinergika (LAMA), samt kombinationerne SABA + SAMA, LABA + LAMA, LABA + ICS og LABA + LAMA + ICS. Derudover findes methylxantiner, fosfodiesterase-4-hæmmer og slimløsende lægemidler.

Anbefalinger for behandling af KOL beskrives i følgende vejledninger:

- Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS), KOL – Vejledning (2017)².
- Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) – KOL (2017)³.

- Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021)⁴.
- Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen. National rekommandationsliste (NRL Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent (2017)⁵.
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) - Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL (2016)⁶.

Et sammendrag af udvalgte behandlingsregimer for den farmakologiske behandling af KOL fremgår af Tabel 1 nedenfor.

DLS² grupperer anbefalingerne i trin 1, 2 og 3:

Trin 1 - Patienter med få symptomer – ingen eksacerbationer/indlæggelse.

Trin 2 - Patienter med mange symptomer og/eller ≥ 1 eksacerbationer/indlæggelse.

Trin 3 - Patienter, der trods behandling med LABA+LAMA har fortsatte symptomer og/eller gentagne eksacerbationer/indlæggelser.

Anbefalingerne i de øvrige vejledninger i Tabel 1 tager udgangspunkt i GOLD-grupperne A, B, C og D, dog således at GOLD skelner mellem initial og *follow-up* behandling:

A: Få symptomer (vurderet på baggrund af MRC^a eller CAT^b) og højst én ikke-indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation det seneste år.

B: Mange symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og højst én ikke-indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation det seneste år.

C: Få symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og mindst 2 eksacerbationer det sidste år eller én hospitalsindlæggelse på grund af eksacerbation.

D: Mange symptomer (vurderet på baggrund af MRC eller CAT) og mindst 2 eksacerbationer det sidste år eller én hospitalsindlæggelse på grund af eksacerbation.^{3,4,6}

Tabel 1. Sammendrag af udvalgte behandlingsregimer for den farmakologiske behandling af KOL^{2,3,4,6}

Kategori	GOLD ⁴ (2021)	DSAM (2017) ³		RADS (2016) ⁶		Trin	DLS (2017) ²
		1. valg	2. valg	1. valg	2. valg		
A	SABA, SAMA, LAMA eller LA-BA	Ingen medicinsk behandling, evt. LABA ved hyppigt behov for SABA	LABA	Ingen medicinsk behandling	LA-BA eller LA-MA	1	LABA eller LAMA
B	LABA eller LA-MA eller LABA + LAMA	LABA	LAMA eller LABA + LA-MA	LABA eller LA-MA	LA-BA + LA-MA	2	LAMA + LA-BA

^a Graden af åndenød bedømmes ved hjælp af Medical Research Council (MRC) åndenødsskala.

^b COPD assessment testen (CAT) benyttes til at få skøn over de daglige symptomer og aktivitetsniveauet samt ændringer over tid, for eksempel som respons på behandling.

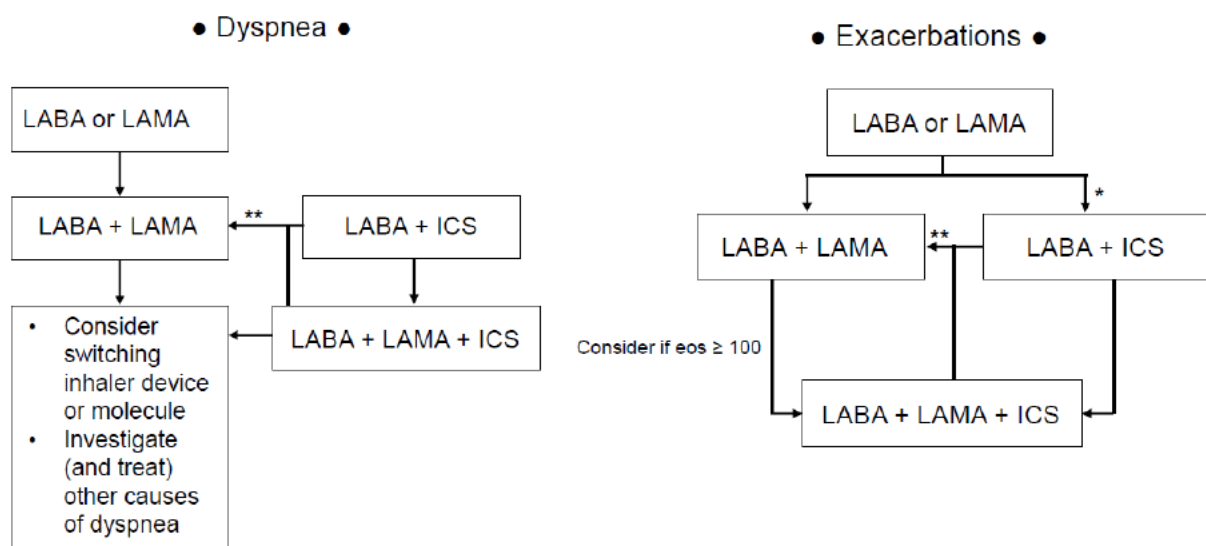
Kategori	GOLD ⁴ (2021)	DSAM (2017) ³		RADS (2016) ⁶		Trin	DLS (2017) ²
		1. valg	2. valg	1. valg	2. valg		
C	LAMA	LAMA eller ved flere eksacerbationer, LABA + LA-MA.	LABA + LA-MA eller LA-BA + LAMA + ICS ved flere eksacerbationer	LAMA eller LA-BA	LA-BA + ICS	3	LABA + LA-MA + ICS
D	LAMA eller LA-BA + LAMA ved alvorlige symptomer eller LABA + ICS	LABA + LAMA eller ved flere eksacerbationer LABA + LAMA + ICS.	LABA + LA-MA + ICS	LABA + LAMA	LA-BA + LA-MA + ICS		

GOLD

Den farmakologiske behandling af KOL initieres ifølge GOLD⁴ ud fra patientens indplacering i GOLD-gruppe A-D.

For *follow-up* behandling anbefaler GOLD, at behandlingen sker ud fra en vurdering af patientens symptomer og eksacerbationer, som det er illustreret i Figur 1 nedenfor, og ikke på baggrund af patientens indplacering i GOLD-grupperne.⁴

Figur 1. Anbefalinger for *follow-up* behandling af KOL ifølge GOLD 2021⁴



*Consider if eos \geq 300 or eos \geq 100 AND \geq 2 moderate exacerbations/1 hospitalization.

**Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS.⁴

GOLD⁴ oplister endvidere en række faktorer, der skal overvejes ved opstart af ICS-behandling, som ses af Tabel 2. Eosinofil tallet er udelukkende et estimat for, hvorvidt behandling med ICS har en gunstig effekt for patienten.⁴

Table 2. Faktorer, som skal overvejes ved opstart af ICS behandling, GOLD 2021⁴

Strong support for ICS therapy	Consider use of ICS therapy	Against use of ICS therapy
<ul style="list-style-type: none"> • History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD[#] • ≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year[#] • Blood eosinophils > 300 cells/μl • History of, or concomitant, asthma 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 moderate exacerbations of COPD per year[#] • Blood eosinophils 100-300 cells/μl 	<ul style="list-style-type: none"> • Repeated pneumonia events • Blood eosinophils <100 cells/μl • History of mycobacterial infection

[#] despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy.

* note that blood eosinophils should be seen as a continuum; quoted values represent approximate cut-points; eosinophil counts are likely to fluctuate.⁴

GOLD⁴ skriver, at effekten af de ICS-holdige behandlingsregimer, LABA + LAMA + ICS og LABA + ICS, sammenlignet med LABA + LAMA er større for patienter med en høj risiko for eksacerbationer (≥ 2 eksacerbationer og/eller 1 indlæggelse i det foregående år).

Ifølge GOLD⁴ forbedres lungefunktionen, symptomerne og sundhedsstatus hos KOL-patienter ved behandling med LABA + LAMA + ICS, og tripelbehandlingen mindsker i øvrigt eksacerbationer sammenlignet med LAMA i monoterapi, LABA + LAMA eller ICS + LABA. GOLD anbefaler de forskellige lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS ligeværdigt.

DLS

DLS² anbefaler LABA + LAMA + ICS til patienter, der på trods af behandling med LABA + LAMA (eller LABA + ICS ved Asthma-COPD Overlap (ACO)) har fortsatte symptomer og/eller eksacerbationer/indlæggelser.

DSAM

Ifølge DSAM³ kan meget symptomatiske patienter og patienter med flere indlæggelser med eksacerbationer behandles med LABA + LAMA + ICS som standard. DSAM nævner som eksempel herpå, at en patient med åndenød ved påklædning og med to indlæggelseskrævende eksacerbationer det seneste år (GOLD D) kan behandles med LABA + LAMA + ICS.³

IRF

Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) angiver i den nationale rekommandationsliste (NRL) *Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astmakomponent*⁵ fra 2017, at tripelbehandling kun rekommanderes i særlige tilfælde, da få patienter med KOL uden astmatisk komponent har behov for behandling med ICS. Patienter med KOL uden astmakomponent anbefales at bruge LABA og/eller LAMA. ICS øger risikoen for pneumonier, dog kan ICS i moderat dosis tillægges behandlingen, hvis LABA + LAMA ikke har haft tilstrækkelig effekt, og/eller der er mange eksacerbationer (≥ 2 om året).⁵

RADS

RADS⁶ anbefaler udelukkende ICS i kombination med LABA og LAMA som 2. valg til patienter i GOLD gruppe D.

Studier af Trixeo

Ansøger henviser til effekt- og sikkerhedsdata fra det kliniske fase 3 studie ETHOS⁷.

ETHOS studiet⁷ er et 52-ugers fase 3 studie, hvor mere end 8.550 patienter indgik, og hvor patienter med moderat til meget svær KOL blev randomiseret til én af følgende behandlinger:

- Tripelbehandling med Trixeo: formoterol (LABA) + glycopyrronium (LAMA) + budesonid (ICS) i styrkerne 5+7,2+160 µg doseret som to inhalationer to gange dagligt (n=2.156).
- Tripelbehandling med en lavere styrke af budesonid (Trixeo 160): formoterol + glycopyrronium + budesonid i styrkerne 5+7,2+80 µg doseret som to inhalationer to gange dagligt (n=2.132).
- Kombinationsbehandling med formoterol + glycopyrronium i styrkerne 5+7,2 µg doseret som to inhalationer to gange dagligt (n=2.139)
- Kombinationsbehandling med formoterol + budesonid i styrkerne 5+160 µg doseret som to inhalationer to gange dagligt (n=2.146).

Forsøgsparticipanterne omfattede patienter i alderen 40-80 år med moderat til meget svær KOL (FEV1 \geq 25% til <65%), samt CAT-score \geq 10 på trods af \geq 2 vedligeholdelsesbehandlinger og som havde oplevet mindst én moderat eller alvorlig eksacerbation året inden inklusion i studiet. Patienter med astma blev ekskluderet.

Studiets primære endepunkt var den årlige forekomst af moderate eller alvorlige eksacerbationer. Moderate eksacerbationer var defineret som eksacerbationer, der resulterede i behandling med systemiske glukokortikoider, antibiotika eller kombinationsbehandling med glukokortikoid og antibiotika i mindst tre dage. Alvorlige eksacerbationer var defineret som anfald, der resulterede i indlæggelse eller død. Sekundære endepunkter omfattede blandt andet antallet af alvorlige eksacerbationer og mortalitet (død af alle årsager).

For det primære endepunkt påviste studiet en statistisk signifikant reduktion i antallet af moderate og alvorlige eksacerbationer hos patienter i behandling med Trixeo sammenlignet med kombinationsbehandlingerne formoterol + glycopyrronium og formoterol + budesonid. Der var ingen signifikante forskelle mellem Trixeo og Trixeo 160. For de sekundære endepunkter påviste studiet desuden en signifikant reduktion i antallet af alvorlige eksacerbationer for Trixeo-gruppen sammenlignet med formoterol + budesonid (RR [95% CI]: 0,80 [0,66-0,97]; p=0,0221). Yderligere var behandling med Trixeo forbundet med en signifikant lavere risiko for død sammenlignet med formoterol + glycopyrronium (Hazard Ratio (HR) [95% CI]: 0,54 [0,34-0,87]; p=0,0111).⁷

GOLD⁴ skriver, at ETHOS studiet bidrager med ny evidens for reduktion af mortalitet ved tripelbehandling sammenlignet med kombinationsbehandling.

Behandlingspris

Behandlingsprisen for Trixeo er [REDACTED] kr. per dag.

Farmakologiske behandlingsalternativer

Der er aktuelt markedsført to lægemidler, Trelegy Ellipta og Trimbrow, med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af KOL i Danmark.

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

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig dosis (kr.)*
Formoterol + glycopyrroniumbromid + budesonid 5+7,2+160 µg, Inhalationsspray (Trixeo Aerosphere) ¹	Vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af et inhalationskortikoid og en langtidsvirkende beta2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarin antagonist	-	██████████ ██████████ [120; 360 doser]
Vilanterol + umecclidinium + fluticason 22+55+92 µg, Inhalationspulver (Trelegy Ellipta) ⁸		Generelt klausuleret tilskud til patienter med KOL i GOLD D, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt.	18,55-18,94 [30; 90 doser]
Formoterol + glycopyrroniumbromid + beclometason 9+5+87 µg, Inhalationsspray (Trimbrow) ⁹			18,57-18,94 [120; 360 doser]

* Tilskudspris i takstperioden 8. marts til 21. marts 2021.

Tilskudsstatus for lægemidler med indhold af LABA + LAMA og LABA + ICS

Lægemidler med indhold af LABA + LAMA henholdsvis LABA + ICS har i dag generelt klausuleret tilskud.

Medicintilskudsnævnets anbefaling

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 15. december 2020. Nævnet anbefaler, at Trixeo Aerosphere får generelt klausuleret tilskud.

I sin indstilling af den 9. februar 2021 udtaler nævnet:

Vi indstiller, at Trixeo Aerosphere får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

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

Vi begrundet vores indstilling med, at Trixeo Aerosphere har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen for Trixeo Aerosphere 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 Trixeo Aerosphere 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 β2-agonist (LABA) eller

en kombination af en langtidsvirkende β 2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA).¹

Vi lægger desuden vægt på, at ETHOS studiet⁷ påviser en klinisk relevant og statistisk signifikant reduktion i antallet af moderate til alvorlige eksacerbationer hos patienter med mindst én moderat eller alvorlig eksacerbation i vedligeholdelsesbehandling med Trixeo Aerosphere sammenlignet med LABA + ICS og LABA + LAMA. Yderligere fremgår det af ETHOS studiet⁷, at behandling med Trixeo Aerosphere var forbundet med en signifikant lavere mortalitet sammenlignet med LABA + LAMA.

Vi lægger endvidere vægt på anbefalingerne i GOLD⁴, hvor LABA+LAMA+ICS anbefales som follow-up behandling til KOL-patienter med fortsatte symptomer, herunder eksacerbationer og dyspnø, som har utilstrækkelig effekt af LABA + ICS eller LABA + LAMA. Derudover lægger vi vægt på, at det fremgår af GOLD⁴, at lungefunktion, symptomer og sundhedsstatus forbedres hos KOL-patienter ved behandling med LABA + LAMA + ICS, og at triplebehandlingen i øvrigt mindsker eksacerbationer sammenlignet med LABA + ICS, LABA + LAMA eller LAMA i monoterapi.

Vi vurderer, at GOLDS anbefalinger baserer sig på den nyeste evidens indenfor behandling af patienter med KOL og at anbefalingerne i GOLD repræsenterer de mest opdaterede behandlingsalgoritmer for farmakologisk behandling af KOL.⁴

Vi vurderer, at anbefalingerne fra DLS², DSAM³, IRF⁵ og RADS⁶ generelt er overensstemmende med GOLDS anbefalinger⁴. Anbefalingerne angiver sammenfattet, at patienter med fortsatte symptomer og/eller eksacerbationer/indlæggelser samt patienter med astma-komponent, kan behandles med LABA + LAMA + ICS, når LABA + ICS, LABA + LAMA og/eller LAMA i monoterapi er utilstrækkeligt.^{2,3,5,6} Vi bemærker, at behandlingsvejledningerne fra DLS, DSAM, RADS og IRF, der er fra 2017 eller tidligere, traditionelt har lænet sig op ad anbefalingerne fra GOLD.

Lægemidler med indhold af LABA + ICS og LAMA + LABA har i dag generelt klausuleret tilskud til behandling af blandt andet visse patienter med KOL. Vi vurderer, at et generelt tilskud til Trixeo vil medføre risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation til patienter, hvor den anbefalede behandling er kombinationsbehandling med LABA + LAMA eller LABA + ICS, som i dag har generelt klausuleret tilskud.

For at imødegå denne risiko anbefaler vi, at det generelle tilskud til Trixeo Aerosphere klausuleres til KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. Med denne klausul understøttes, at det generelle tilskud til triplebehandling med LABA + LAMA + ICS målrettes til KOL-patienter, som ikke er tilstrækkeligt behandlet på kombinationsbehandling med LABA + LAMA eller LABA + ICS, der i dag har generelt klausuleret tilskud.

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

Prisen per daglig dosis for Trixeo Aerosphere udgør [REDACTED] kr., og prisen er dermed den samme som for behandling med de to øvrige markedsførte lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS, som har generelt klausuleret tilskud. Vi vur-

derer at, den behandlingsmæssige værdi af Trixeo Aerosphere er på samme niveau, som de øvrige markedsførte tilskudsberettigede LABA + LAMA + ICS lægemidler. Vi lægger hertil vægt på, at GOLD anbefaler lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS ligeværdigt.

Vi anbefaler på dette grundlag, at Trixeo Aerosphere tildeles generelt klausuleret tilskud til KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Vi vurderer, at der i øvrigt ikke er forhold, der gør sig gældende for Trixeo Aerosphere, og som kunne betyde, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Partshøring

Vi partshørte jer den 9. februar 2021 over Medicintilskuds nævnets indstilling.

I svarede den 9. februar 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskuds nævnets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^o § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger 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).

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

Vi vurderer, at Trixeo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnettets anbefaling, som den kommer til udtryk i netnets indstilling af den 9. februar 2021, og som citeret ovenfor.

I vores vurdering har vi lagt vægt på, at Trixeo har vist en klinisk relevant og statistisk signifikant reduktion af antallet af moderate til alvorlige eksacerbationer hos patienter med mindst én moderat eller alvorlig eksacerbation i vedligeholdelsesbehandling med Trixeo sammenlignet med LABA + ICS og LABA + LAMA. Derudover var behandling med Trixeo forbundet med en signifikant lavere mortalitet sammenlignet med LABA + LAMA. Effektdokumentationen er fra ETHOS⁷ studiet (2020).

Vi lægger som Medicintilskudsnettet vægt på, at GOLD, DLS, DSAM, IRF og RADS anbefaler triplebehandling med LABA + LAMA + ICS til behandling af KOL hos patienter med fortsatte symptomer og/eller eksacerbationer/indlæggelser samt patienter med astma-komponent.^{2,3,4,5,6}

GOLD⁴ (2021) anbefaler anvendelse af LABA + LAMA + ICS til behandling af KOL som *follow-up* behandling til patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt af LABA + LAMA eller LABA + ICS. Anbefalingerne fra DLS², DSAM³, IRF⁵ og RADS⁶ er ikke enslydende med anbefalingen fra GOLD, men vi vurderer, at de generelt er overensstemmende med GOLDS anbefalinger⁴, og noterer os, at behandlingsvejledningerne fra DLS², DSAM³, IRF og RADS⁶, der er fra 2017 eller tidligere, traditionelt har lænet sig op ad anbefalingerne fra GOLD⁴.

Behandlingsprisen for Trixeo udgør [REDACTED] kr. per dag. Behandlingsprisen for andre lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af KOL udgør 18,55-18,94 kr.

Vi lægger vægt på, at GOLD anbefaler lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS ligeværdigt, og at Medicintilskudsnettet vurderer, at den behandlingsmæssige værdi af Trixeo er på samme niveau, som de øvrige markedsførte tilskudsberettigede lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS.

På baggrund af ovenstående vurderer vi, at Trixeo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når behandling med Trixeo stilles over for andre lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS.

Med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 2. Det samme gælder, hvis der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset det efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet, jævnfør medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 5.

Vi vurderer, at der foreligger sådanne risici, eftersom lægemidler med indhold af LABA + ICS og LABA + LAMA i dag har generelt klausuleret tilskud til behandling af blandt andet visse patienter med KOL.

Vi vurderer, at et generelt tilskud til Trixeo vil medføre risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation til patienter, hvor en anden behandling er mere hensigtsmæssig, herunder kombinationsbehandling med LABA + LAMA og LABA + ICS, som i dag har generelt klausuleret tilskud.

For at imødegå risikoen for at LABA + LAMA + ICS anvendes u hensigtsmæssigt, vurderer vi, at det er nødvendigt at det generelle tilskud til Trixeo klausuleres til *"KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt"*.

Klausulen understøtter, at det generelle tilskud til tripelbehandling med LABA + LAMA + ICS målrettes til KOL-patienter, som ikke er tilstrækkeligt behandlet med kombinationsbehandling med LABA + LAMA eller LABA + ICS, der i dag har generelt klausuleret tilskud.

Vi finder, at der ikke foreligger andre omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Trixeo, 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, stk. 3, nr. 2 og 5, samt stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen^d.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

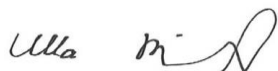
Vi vedlægger et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

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

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

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

¹ Produktresumé for Trixeo Aereosphere. European Medicines agency. Offentliggjort 5. januar 2021. Besøgt 13. januar 2021. Tilgængelig fra:

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_da.pdf

² Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS). KOL - Vejledning. 2017. Besøgt 14. januar 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-vejledning-2017.html>

³ Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). KOL. 2017. Besøgt 14. januar 2021. Tilgængelig fra: <http://vejledninger.dsam.dk/kol/>

⁴ Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf

⁵ Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF). Vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) uden astamakomponent. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen. 2017. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Vedligeholdelsesbehandling-af-kronisk-obstruktiv-lungesygdom-\(KOL\)-uden-astmakomponent/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=DAEE79E8DE61E0586ED3D86905A56C8F068176AC](https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Vedligeholdelsesbehandling-af-kronisk-obstruktiv-lungesygdom-(KOL)-uden-astmakomponent/Baggrundsnotat.ashx?la=da&hash=DAEE79E8DE61E0586ED3D86905A56C8F068176AC)

⁶ Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL. 2016. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1888/kol-samlet.pdf>

⁷ Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med. 2020 Jul 2;383(1):35-48.

⁸ Produktresumé for Trelegy Ellipta. European Medicines Agency. Offentliggjort 12. januar 2018. Opdateret 13. november 2020. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_da.pdf

⁹ Produktresumé for Trimbrow. European Medicines Agency. Offentliggjort 9. august 2017. Opdateret 18. august 2020. Besøgt 4. februar 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trimbow-epar-product-information_da.pdf