



Chiesi Pharma AB
Klara Norra Kyrkogata 34, 5tr,
111 22 Stockholm, Sverige

Att.: Åsa Sjöberg, Market Access Manager

21. maj 2021
Sagsnr. 2021014767

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

Trimbow ændrer tilskudsklausul

Afgørelse

Tilskudsklausulen for Trimbow, inhalationsspray, opløsning med indhold af formoterol + glycopyrronium + beclomethason i styrken 5+9+87 µg/dosis (herefter Trimbow) ændres med virkning fra den 31. maj 2021 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".

Sagsfremstilling

I har den 29. januar 2021 ansøgt om generelt tilskud til Trimbow på baggrund af indikationsudvidelse til vedligeholdelsesbehandling af astma. Trimbow blev markedsført 14. august 2017.

Godkendt indikation

Trimbow indeholder formoterol, der er en langtidsvirkende β₂-agonist (LABA), glycopyrronium, der er et langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) og beclomethason, der er et glukokortikoid til inhalation (ICS).¹

Trimbow er ifølge produktresuméet¹ indiceret til:

KOL

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.

Astma

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.

Behandlingsvejledninger

KOL

Inhalationslægemidler til behandling af KOL omfatter korttidsvirkende beta₂-agonister (SABA), korttidsvirkende antikolinergika (SAMA), langtidsvirkende beta₂-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.
- Medicinfunktionen (Region Hovedstadens Regionale Lægemiddelenhed) og DLS, Sundhedsstyrelsen. "National Klinisk Retningslinje (NKR) om-handlende seponering af og fortsat behandling med inhalationssteroid til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom" (KOL) (2020)⁶
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) - Baggrundsnotat for medicinsk behandling af patienter med KOL (2016)⁷.

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:

A: Få symptomer (vurderet på baggrund af MRCa eller CATb) 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.^{3,4,7}

^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.

Table 1. Summary of selected treatment regimens for pharmacological treatment of COPD^{2,3,4,7}

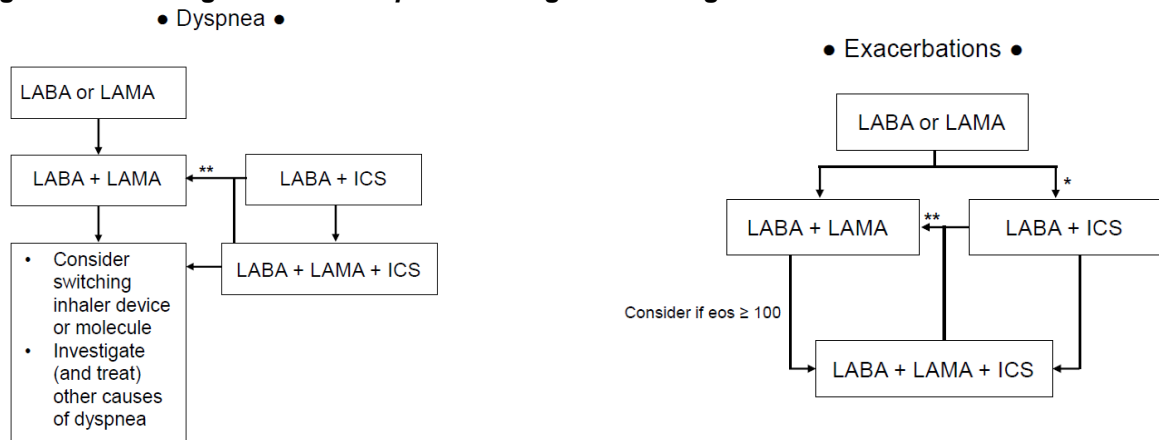
Kategori	GOLD ⁴ (2021)	DSAM (2017) ³		RADS (2016) ⁷		Trin	DLS (2017) ²
		1. valg	2. valg	1. valg	2. valg		
A	SABA, SAMA, LAMA eller LABA	Ingen medicinsk behandling, evt. LABA ved hyppigt behov for SABA	LABA	Ingen medicinsk behandling	LABA eller LAMA	1	LABA eller LAMA
B	LABA eller LAMA eller LABA + LAMA	LABA	LAMA eller LABA + LAMA	LABA eller LAMA	LABA + LAMA	2	LAMA + LABA
C	LAMA	LAMA eller ved flere eksacerbationer, LABA + LAMA.	LABA + LAMA eller LABA + LAMA + ICS ved flere eksacerbationer	LAMA eller LABA	LABA + ICS	3	LABA + LAMA + ICS
D	LAMA eller LABA + LAMA ved alvorlige symptomer eller LABA + ICS	LABA + LAMA eller ved flere eksacerbationer LABA + LAMA + ICS.	LABA + LAMA + ICS	LABA + LAMA	LABA + LAMA + 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 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 (\geq 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.

NKR

NKR for seponering af og fortsat behandling med ICS⁶ (2021) rekommanderer fortsat ICS-behandling for patienter med et eosinofil tal på $>$ 300 celler/ μ l og for nogle patienter ved et eosinofil tal på 150-300 celler/ μ l.

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.

IRF

Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF)⁵ angiver, 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 (\geq 2 om året).

RADS

RADS⁷ anbefaler udelukkende ICS i kombination med LABA og LAMA som 2. valg til patienter i GOLD gruppe D.

Astma

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

GINA

Den farmakologiske behandling af astma tager udgangspunkt i den enkelte patients sygdomskontrol og inddeles traditionelt i 5 behandlingstrin efter GINA (2020)⁸. GINA udkommer årligt med opdaterede anbefalinger baseret på nyeste tilgængelige evidens.

DLS

Dansk Lungemedicinsk Selskab (2020) (DLS)⁹ baserer deres anbefalinger for farmakologisk behandling af astma på anbefalingerne fra Global Initiative for Asthma (GINA)⁸.

DLS' anbefalinger for behandling af astma findes i to retningslinjer; Astma – Monitorering og behandling af mild til moderat astma¹⁰ (2020) og Astma – Svær – Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma¹¹ (2019).

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

Tabel 2. GINAs (2020) og DLS' (2020) overordnede anbefalinger for farmakologisk behandling af astma^{8,10,11}

	Foretrukne forebyggende behandling	Alternativ forebyggende behandling	Foretrukne behovsbehandling	Alternativ behovsbehandling
Trin 1	Lav-dosis formoterol + ICS ved behov*	Lav-dosis ICS når SABA anvendes	Lav-dosis formoterol + ICS ved behov	SABA
Trin 2	Daglig lav-dosis ICS <i>eller</i> lav dosis formoterol + ICS*	Lav-dosis ICS når SABA anvendes <i>eller</i> LTRA		
Trin 3	Lav-dosis LABA + ICS	Medium-dosis ICS <i>eller</i> lav-dosis LTRA + ICS		
Trin 4	Medium-dosis LABA + ICS	Høj-dosis ICS <i>eller</i> tilføjelse af tiotropium (LAMA) <i>eller</i> tilføjelse af LTRA		
Trin 5	Høj-dosis LABA + ICS Tilføjelse af fx tiotropium (LAMA), anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R	Tilføj lav-dosis peroral kortikosteroid		

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 LABA + ICS har vist, at reducere eksacerbationer og dermed øge astmakontrol for pågældende patienter.¹⁰ 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.¹¹

Studier af Trimbrow til behandling af astma

Ansøger henviser til effekt- og sikkerhedsdata for Trimbrow ved behandling af astma fra de randomiserede, dobbeltblindede studier; TRIMARAN¹² og TRIGGER¹².

TRIMARAN og TRIGGER er to 52-ugers fase 3 studier¹², som undersøgte effekten og sikkerheden af tripelbehandling med formoterol (LABA) + glycopyrronium (LAMA) + beclometason (ICS) sammenlignet med kombinationsbehandling med formoterol (LABA) + beclometason (ICS). De primære endepunkter var præ-dosis forceret volumen i 1 sekund (FEV₁) efter uge 26 og antallet af moderate^c og alvorlige eksacerbationer^d efter 52 uger.

Forsøgsdeltagere omfattede patienter i alderen 18-75 år med ukontrolleret astma, som havde oplevet mindst én eksacerbation året inden inklusion i studiet, samt som tidligere havde forsøgt behandling med LABA + ICS (TRIMARAN: medium dosis og TRIGGER: høj dosis).

Studierne viste, at tripelbehandling med formoterol + glycopyrronium + beclometason forbedrede præ-dosis FEV₁ med 57 ml i TRIMARAN studiet og med 73 ml i TRIGGER studiet, sammenlignet med formoterol + beclometason. Tripelbehandlingen reducerede desuden antallet af moderate og alvorlige eksacerbationer med 15% i TRIMARAN studiet og med 12% i TRIGGER studiet, sammenlignet med formoterol + beclometason.¹²

Behandlingspris og -alternativer

Behandlingsprisen for Trimbrow er 18,57-18,94 kr. per dag.

I Tabel 3 ses de aktuelt markedsførte lægemidler, Enerzair Breezhaler, Trelegy Elipta og Trixeo Aerosphere, med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af astma og/eller 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 + beclometason 9+5+87 µg, Inhalationsspray (Trimbrow) ¹	<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	Generelt klausuleret tilskud til patienter med KOL i GOLD D, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller	18,57-18,94 [120; 360 doser]

^c Moderate eksacerbationer: Mindst én eller flere af følgende kriterier; natlige opvågninger på grund af astma med behov for SABA i to efterfølgende nætter eller en stigning på $\geq 0,75$ i daglig symptomscore fra baseline på to efterfølgende dage, øgning fra baseline i brugen af SABA på to efterfølgende dage (minimum 4 inhalationer ekstra per dag), $\geq 20\%$ reduktion i PEF fra baseline på to efterfølgende morgener eller aftener, eller $\geq 20\%$ reduktion i FEV₁ fra baseline eller henvendelse hos akutafdelingen/studiested for astmabehandling uden indhold af ICS.

^d Alvorlige eksacerbationer: Forværring af astma, som nødvendiggør behandling med ICS i mindst tre dage (med dokumenteret henvendelse hos akutafdeling eller hospitalsindlæggelse)

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig do- sis (kr.)*
	<p>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 vedligeholdelseskom- bination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en medium dosis af inhaleret kortikoste- roid, og som oplevede én eller flere eksacerbationer af astma i det foregående år.</p>	<i>LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt.</i>	
Vilanterol + umec- lidinium + fluticason 22+55+92 µg, Inhalationspulver (Trelegy Ellipta) ¹³	<p><u>KOL</u> Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som ikke er velkontrolleret med en kombination af inhalationssteroid og en langtidsvirkende β2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende β2-agonist og en langtidsvirkende muskarin- antagonist.</p>	Generelt klausu- leret tilskud til <i>patienter med KOL i GOLD D, hvor behandling med en kombi- nation af LABA+LAMA eller LABA+ICS ikke har haft til- strækkelig effekt</i>	18,26- 18,94 [30; 90 do- ser]
Formoterol + glyco- pyrroniumbromid + budesonid 5+7,2+160 µg, Inhalationsspray (Trixeo Aero- sphere) ¹⁴	<p><u>KOL</u> Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som ikke er velkontrolleret med en kombination af inhalationssteroid og en langtidsvirkende β2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende β2-agonist og en langtidsvirkende muskarin- antagonist.</p>	Generelt klausu- leret tilskud til <i>KOL-patienter med eksacerbati- oner eller symp- tomer, hvor be- handling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft til- strækkelig effekt</i>	18,67- 18,94 [120; 360 doser]
Indacaterol + glyco- pyrroniumbromid + mometasonfuroat 150+63+160 µg (Enerzair Breezhaler) ¹⁵	<p><u>Astma</u> Vedligeholdelsesbehandling ved astma hos voksne patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligehol- delskombination af en lang- tidsvirkende β-agonist og en høj dosis af et inhalationsste- roid, og som har oplevet en el- ler flere astma-eksacerbatio- ner i det forudgående år.</p>	Generelt klausu- leret tilskud til <i>voksne med astma, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligehold- seskombination af LABA og høj dosis af ICS, hvor tillæg af montelukast er forsøgt med util- strækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger eller hvor speciallæge i lungemedicin har vurderet, at</i>	16,78- 17,60 [30; 90 doser]

Lægemiddel (handelsnavn)	Indikation	Tilskudsstatus	Pris per daglig do- sis (kr.)*
		<i>tillæg af LAMA er mere hensigtsmæssigt end montelukast</i>	

* Tilskudspris i takstperioden 17. maj 2021 til 30. maj 2021.

Sagsforløb

I ansøgte den 29. januar 2021 om generelt tilskud til Trimbrow på baggrund af indikationsudvidelsen: *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.*

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 23. marts 2021, hvor I havde foretræde for nævnet.

I Medicintilskudsnævnets indstilling af den 3. maj 2021 anbefaler nævnet, at Trimbrow får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"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".

Medicintilskudsnævnet udtaler blandt andet i sin indstilling:

"Vi begrundet vores indstilling med, at Trimbrow har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen for Trimbrow 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 Trimbrow 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 β 2-agonist (LABA) eller en kombination af en langtidsvirkende β 2-agonist (LABA) og en langtidsvirkende muskarinantagonist (LAMA).¹ Derudover er Trimbrow godkendt som vedligeholdelsesbehandling til voksne med astma, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en langtidsvirkende β 2-agonist (LABA) og en medium dosis af inhalationskortikosteroid (ICS), og som oplevede én eller flere eksacerbationer af astma i det foregående år.¹

Vi lægger desuden 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 tripelbehandlingen 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 DLS^{2,6}, DSAM³, IRF⁵ og RADS⁷ 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.^{2,3,4,5,6,7} 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.

Vi lægger endvidere vægt på, at GINA⁸ (2020) og DLS (2019 og 2020)^{10,11} 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 astma¹⁰ (2020) samt vejledningen for behandling af svær astma¹¹ (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 TRIMARAN¹² og TRIGGER¹² 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. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at GOLD⁴ anbefaler lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS ligeværdigt, samt vurderer, at lægemidler indeholdende en tripelbehandling med LAMA til behandling af astma er ligeværdige.

Lægemidler med indhold af LABA + ICS og LAMA + LABA har i dag generelt klausuleret tilskud til behandling af patienter med KOL og astma. Vi vurderer, at et generelt tilskud til Trimbow vil medføre risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation til patienter, hvor den anbefalede behandling er en 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 Trimbow klausuleres til henholdsvis astma patienter, hvor behandling med kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt samt KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. Med klausulen understøttes, at det generelle

tilskud til tripelbehandling med LABA + LAMA + ICS målrettes til astma- og KOL-patienter, som ikke er tilstrækkeligt behandlet på relevant kombinationsbehandling.

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

Vi har den 3. maj 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnetzets indstilling.

I oplyste den 12. maj 2021, at I ikke havde bemærkninger til Medicintilskudsnetzets indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^e § 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).

Vi vurderer, at Trimbaw 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. KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt”.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnettets anbefaling, som den kommer til udtryk i nettets indstilling af den 5. maj 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Trimbrow 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 vi i lighed med Medicintilskudsnettets vægt på, at Trimbrow ifølge produktresuméet¹ er godkendt til 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, og 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.

Vi lægger som Medicintilskudsnettets vægt på, at GOLD, DLS, DSAM, IRF og RADS anbefaler tripelbehandling med LABA + LAMA + ICS til behandling af KOL hos patienter med fortsatte symptomer og/eller eksacerbationer/indlæggelser samt patienter med astma-komponent^{2,3,4,5,7} samt at GOLD⁴ (2021) anbefaler LABA + LAMA + ICS som *follow-up* behandling til KOL-patienter med fortsatte symptomer, herunder eksacerbationer og dyspnø, og 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 tripelbehandlingen i øvrigt mindsker eksacerbationer sammenlignet med LABA + ICS, LABA + LAMA eller LAMA i monoterapi.

Anbefalingerne fra DLS², DSAM³, IRF⁵ og RADS⁷ er ikke enslydende med anbefalingerne fra GOLD⁴, men vi vurderer, at de generelt er overensstemmende med GOLDS anbefalinger. Vi noterer os, at behandlingsvejledningerne fra DLS², DSAM³, IRF⁵ og RADS⁷, der er fra 2017 eller tidligere, traditionelt har lænet sig op ad anbefalingerne fra GOLD⁴.

I lighed med Medicintilskudsnettets lægger vi vægt på, at TRIMARAN¹² og TRIGGER¹² fase III-studierne har påvist klinisk relevant effekt af vedligeholdelsesbehandling med formoterol (LABA) + glycopyrronium (LAMA) + beclometason (ICS) sammenlignet med kombinationsbehandling med formoterol (LABA) + beclometason (ICS) hos voksne med ukontrolleret astma.

Derudover lægger vi vægt på, at GINA⁸ (2020) og DLS (2019 og 2020)^{10,11} anbefaler tillæg af LAMA til behandling af astma fra trin 4. GINA⁸ (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 astma¹⁰ (2020) samt vejledningen for behandling af svær astma¹¹ (2019), skelnes der ikke mellem de forskellige LAMA-lægemiddelstoffer. På denne baggrund og idet vi, i lighed med Medicintilskudsnettets, vurderer, at behandling med glycopyrronium er ligeværdig med tiotropium, vurderer vi at ovenstående klausul

for Trimbow udgør en velafgrænset gruppe, som må forventes at have en værdifuld effekt af Trimbow.

Vi finder, at den behandlingsmæssige værdi af Trimbow 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 GOLD⁴ anbefaler lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS ligeværdigt, og vi vurderer, at lægemidler indeholdende en tripelbehandling med LAMA til behandling af astma er ligeværdige. Behandlingsprisen for Trimbow på 18,57-18,94 kr. per dag er på niveau med andre lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af KOL, der har en behandlingspris på 16,78-18,94 kr. per dag.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, nr. 2, at 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. 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.

Lægemidler med indhold af LABA + ICS og LAMA + LABA har i dag generelt klausuleret tilskud til behandling af patienter med KOL og astma. Vi vurderer, at et generelt tilskud til Trimbow vil medføre nærliggende risiko for, at lægemidlet anvendes uden for den godkendte indikation til patienter, hvor den anbefalede behandling er en kombinationsbehandling med LABA + LAMA eller LABA + ICS, som i dag har generelt klausuleret tilskud og der dermed er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, hvor to-stofbehandling er indiceret og tre-stofsbehandling efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke er det rationelle valg.

For at imødegå denne risiko anbefaler vi, at det generelle tilskud til Trimbow klausuleres til henholdsvis voksne astma patienter, hvor behandling med kombination af LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt samt voksne KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt. Med klausulen understøttes, at det generelle tilskud til tripelbehandling med LABA + LAMA + ICS målrettes til astma- og KOL-patienter, som ikke er tilstrækkeligt behandlet på relevant kombinationsbehandling.

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

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

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 Trimbrow bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Trimbrow. European Medicines Agency. Offentliggjort 9. august 2017. Opdateret 18. august 2020. Besøgt 24. februar 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trimbow-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 Medicinfunktionen og Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS). National Klinisk Retningslinje omhandlende seponering af og fortsat behandling med inhalationssteroid til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Offentliggjort 15. marts 2021. Opdateret 16. marts 2021. Besøgt 21. april 2021. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/konsulenthjelp-til-praksis/medicinfunktionen/projekter/nkr-ics-til-kol/>

⁷ 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>

⁸ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Tilgængelig på: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf

⁹ Dansk Lungemedicinsk Selskab. Fagligt. Astma. Besøgt 21. februar 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma.html>

¹⁰ Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – Monitorering og behandling af mild til moderat astma. Revision 18. november 2020. Version: 2. Besøgt 21. april 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma/409-astma-monitorering-og-behandling-af-mild-til-moderat-astma.html>

¹¹ Dansk Lungemedicinsk Selskab. Astma – Svær – Udredning og behandling af patienter med mulig svær astma. Dato: 29. januar 2020. Retningslinje nummer: 1. Besøgt 21. april 2021. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/astma/384-astma-svaer-udredning-og-behandling-af-patienter-med-mulig-svaer-astma.html>

¹² Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet 2019 Nov 9;394(10210):1737-1749.

¹³ Produktresumé for Trelegy. European Medicines Agency. Offentliggjort 12. januar 2018. Besøgt 10. maj 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trelegy-ellipta-epar-product-information_da.pdf

¹⁴ Produktresumé for Trixeo Aerosphere. European Medicines Agency. Offentliggjort 5. januar 2021. Besøgt 10. maj 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_da.pdf

¹⁵ Produktresumé for Enerzair Breezhaler. European Medicines Agency. Offentliggjort 21. juli 2020. Besøgt 10. maj 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_da.pdf