

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2020110209 (LMST)
Sagsnr. 2020112209 (MTN)
Den 9. februar 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Trixeo Aerosphere

AstraZeneca A/S har den 2. november 2020 ansøgt om generelt tilskud til Trixeo Aerosphere.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 15. december 2020.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at:

Trixeo Aerosphere,
Inhalationsspray, suspension med indhold af formoterol + glycopyrronium + budesonid
i styrken 5+7,2+160 µg/dosis,
(herefter Trixeo Aerosphere)

får 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".

Godkendt indikation

Trixeo Aerosphere indeholder formoterol, der er en langtidsvirkende β 2-agonist (LABA), glycopyrronium, der er et langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) og budesonid, der er et glukokortikoid til inhalation (ICS).¹

Trixeo Aerosphere 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 β 2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende β 2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist.

Dosis

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

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 og anbefaler, at *follow-up* behandling sker ud fra en vurdering af patientens symptomer og eksacerbationer (se Figur 1 nedenfor):

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.^{3,4,6}

Tabel 1. Sammendrag af udvalgte behandlingsregimer for den farmakologisk 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 LABA	Ingen medicinsk behandling, evt. LABA ved hyppigt behov for SABA	LABA	Ingen medicinsk behandling	LABA eller LAMA	1	LABA eller LAMA

^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.

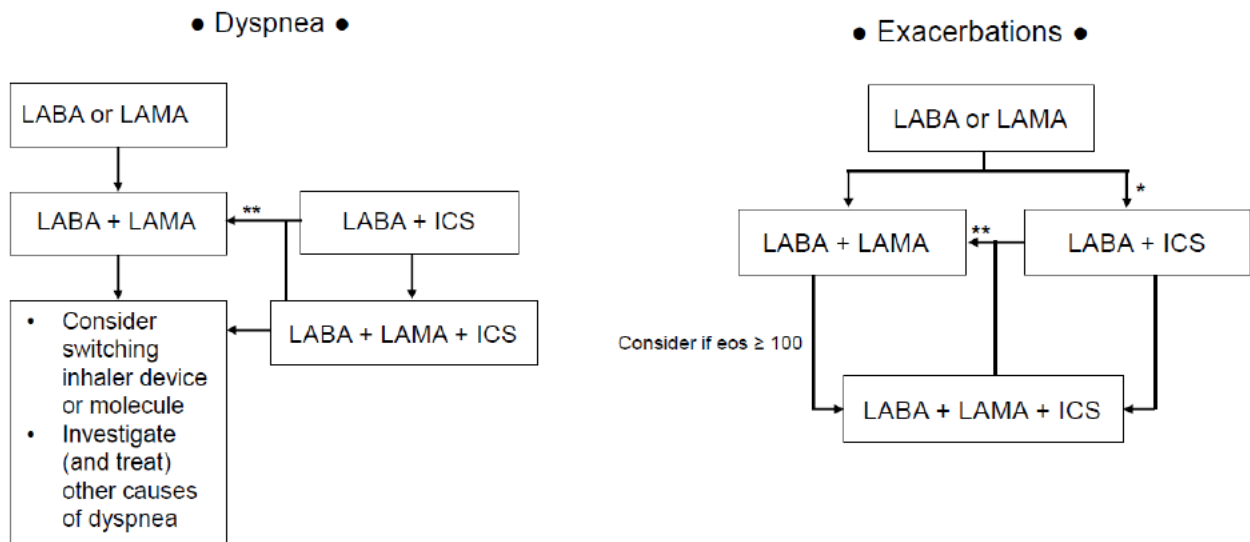
Kategori	GOLD ⁴ (2021)	DSAM (2017) ³		RADS (2016) ⁶		Trin	DLS (2017) ²
		1. valg	2. valg	1. valg	2. valg		
B	LABA eller LAMA eller LABA + LAMA	LABA	LAMA eller LABA + LAMA	LABA eller LAMA	LABA + LAMA	2	LAMA + LABA
C	LAMA	LAMA eller ved flere eksacerbationer, LABA + LAMA.	LABA + LAMA eller LABA + LAMA + 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 ≥ 300 or eos ≥ 100 AND ≥ 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

Tabel 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/μlHistory 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 eventsBlood eosinophils <100 cells/μlHistory 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.

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 Aerosphere

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, doseret to gange dagligt:

- Tripelbehandling, Trixeo 320: formoterol (LABA) + glycopyrronium (LAMA) + budesonid (ICS) i styrkerne 9,6+14,4+320 µg (n=2.156).
- Tripelbehandling, Trixeo 160: formoterol + glycopyrronium + budesonid i styrkerne 9,6+14,4+160 µg (n=2.132).
- Kombinationsbehandling med formoterol + glycopyrronium i styrkerne 9,6+14,4 µg (n=2.139)
- Kombinationsbehandling med formoterol + budesonid i styrkerne 9,6+320 µg (n=2.146).

Forsøgsdeltagere 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 320 sammenlignet med patienter i behandling med formoterol + glycopyrronium (Rate Ratio (RR) [95% CI]: 0,76 [0,69-0,83]; $p < 0,0001$) og patienter i behandling med formoterol + budesonid (RR [95% CI]: 0,87 [0,79-0,95]; $p = 0,0027$). Lignende reduktioner blev vist for Trixeo 160 µg. Der var ingen signifikante forskelle mellem Trixeo 320 og Trixeo 160 µg. For de sekundære endepunkter påviste studiet desuden en signifikant reduktion i antallet af alvorlige eksacerbationer for Trixeo 320-gruppen sammenlignet med formoterol + budesonid (RR [95% CI]: 0,80 [0,66-0,97]; $p = 0,0221$). Yderligere var behandling med Trixeo 320 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.

Priser og behandlingsalternativer

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

Der er aktuelt markedsført to lægemidler, Trelegy Ellipta og Trimbow, 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 + glycopyrroni-umbromid + 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 + umeclidinium + 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.	18,62-18,99 [30; 90 doser]
Formoterol + glycopyrroni-umbromid + beclometason 9+5+87 µg, Inhalationsspray (Trimbow) ⁹			18,62-18,99 [120; 360 doser]

* Tilskudspris i takstperioden 30. november til 14. december 2020.

Begrundelse

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 β 2-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 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 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 tripelbehandling 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 vurderer 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.

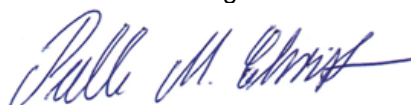
Vi anbefaler på dette grundlag, at Trixeo Aerosphere tildes generelt klausuleret tilskud til KOL-patienter med eksacerbationer eller symptomer, hvor behandling med en kombination af LABA + LAMA eller LABA + ICS ikke har haft tilstrækkelig effekt.

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.

Afsluttende bemærkning

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefaling, opfordrer vi Lægemiddelstyrelsen til at overveje at genoptage spørgsmålet om den fremtidige tilskudsstatus til andre lægemidler med indhold af LABA + LAMA + ICS til behandling af KOL således, at lægemidlerne får generelt klausuleret tilskud med en tilsvarende klausul med henvisning til samme begrundelse som ovenfor.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Trixeo Aereosphere. European Medicines Agency. Offentliggjort 5. januar 2021. Besøgt 13. januar 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aereosphere-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 astmakomponent. 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 Trimbaw. 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