

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2020051235 (LMST)  
Sagsnr. 2020061493 (MTN)  
Den 23. august 2020

## **Medicintilskudsrådets indstilling – Enerzair Breezhaler**

Novartis Healthcare A/S har den 7. maj 2020 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til Enerzair Breezhaler til følgende klausul: *"Astma patienter, som ikke har haft tilstrækkelig effekt af vedligeholdelseskombination af LABA og høj dosis ICS"*.

Sagen blev behandlet på vores møde den 23. juni 2020.

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

Enerzair Breezhaler,  
inhalationspulver, hårde kapsler med indhold af mometasonfuroat/indacaterol/glycopyrronium  
i styrken 136/114/46 µg  
(herefter Enerzair Breezhaler)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*"Voksne med astma, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af LABA og høj dosis af ICS, 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."*

Enerzair Breezhaler indeholder kortikosteroidet (ICS) mometasonfuroat, langtidsvirkende β-2 agonisten (LABA) indacaterol samt det langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA) glycopyrronium.

Ansøger anfører, at sammen med Enerzair Breezhaler markedsføres Enerzair Breezhaler Plus, som er en sensor, der kan fastgøres på underdelen af Enerzair Breezhaler. Sensoren vil via bluetooth være forbundet med en applikation, *Propeller*, som kan downloades til en mobiltelefon. Applikationen vil registrere inhalationer og minde patienten om at tage medicinen. Sensoren og applikationen kan fravælges, uden at det påvirker brugen af Enerzair.

### **Godkendt indikation**

Enerzair Breezhaler er indiceret som 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 eller flere astma-eksacerbationer i det forudgående år.  
(1).

## Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i en kapsel én gang dagligt (1).

## Effekt

Effekten af Enerzair Breezhaler er undersøgt hos voksne patienter med astma i to randomiserede, dobbelt-blindede fase 3 studier med aktiv komparator - IRIDIUM og ARGON. Der foreligger ingen data for patienter under 18 år (1).

### IRIDIUM

IRIDIUM er et studie af 52 ugers varighed, hvor Enerzair Breezhaler 68 µg/114 µg/46<sup>1</sup> µg én gang dagligt (n=620) og 136 µg/114 µg/46<sup>1</sup> µg én gang dagligt (n=619) blev sammenlignet med henholdsvis indacaterol/mometasonfuroat 125 µg/127,5 µg én gang dagligt (N=617) og 125 µg/260 µg én gang dagligt (n=618). En tredje aktiv kontrolarm omfattede forsøgspersoner, der blev behandlet med den højeste dosis af salmeterol/fluticasonpropionat, 50 µg/500 µg to gange dagligt (n=618).

I studiet blev inkluderet patienter med astmasymptomer, der havde været i astma vedligeholdelsesbehandling med en medium eller høj dosis af ICS i kombination med LABA i mindst 3 måneder. Gennemsnitsalderen var 52,2 år. Ved screeningen rapporterede 99,9% af patienterne, at de havde haft eksacerbation i det forgangne år.

Det primære endepunkt var at påvise, at Enerzair Breezhaler 68 µg/114 µg/46<sup>1</sup> én gang dagligt var bedre (superiority) end indacaterol/mometasonfuroat 125 µg/127,5 µg én gang dagligt, eller at Enerzair Breezhaler 136 µg/114 µg/46 µg<sup>1</sup> én gang dagligt var bedre end indacaterol/mometasonfuroat 125 µg/260 µg én gang dagligt i forhold til trough værdien for FEV1 ved uge 26.

Studiet viste, at Enerzair Breezhaler, i begge undersøgte styrker, én gang dagligt viste statistisk signifikant forbedring i trough-værdien for FEV1 ved uge 26 sammenlignet med indacaterol/mometasonfuroat ved tilsvarende dosis. Der blev også set forbedringer i lungefunktion (ændring fra trough-værdien for FEV1 ved baseline målt ved uge 26, samt morgen- og aften-peakeksspirationsflow) sammenlignet med salmeterol/fluticasonpropionat. Fundene ved uge 52 var i overensstemmelse med uge 26

### ARGON

ARGON er et fase 3b studie, hvor mere end 1.250 patienter indgik, og hvor patienter med svær astma blev randomiseret til enten indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat 150 µg/50 µg/160 µg én gang dagligt (n=476), indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat 150 µg/50 µg/80 µg én gang dagligt (n=474) eller salmeterol/fluticasonpropionat 50/500 µg to gange dagligt + tiotropium 5 µg én gang dagligt (n=475).

Studiet er et non-inferiority studie, hvor det primære endepunkt var ændring fra baseline i livskvalitet, målt med Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) efter 24 uger. AQLQ er en valideret undersøgelse, der anvendes til at måle, i hvilket omfang astma påvirker en patients daglige aktiviteter, følelsesmæssige funktion, symptomer og miljømæssige stimuli; højere score indikerer bedre livskvalitet i de forløbne to uger.

Studiets primære endepunkt blev nået for begge styrker af indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat, idet non-inferiority blev vist for ændringen fra baseline i AQLQ total score, ved brug af en non-inferiority margin på 0,25 for klinisk forbedring. Ændring fra baseline efter uge 24 i AQLQ var 0.827 for indacaterol/glycopyrronium/mometasonfuroat 150 µg/50 µg/160 µg armen og 0.753 for salmeterol/fluticasonpropionat + tiotropium armen.

---

<sup>1</sup> mometasonfuroat/indacaterol/glycopyrronium

## Behandling af astma

Astma er en kronisk sygdom og god astmatisk kontrol er essentiel for at sikre livskvaliteten for den enkelte patient. Anvendelse af inhalationslægemidler er den primære behandling og til vedligeholdelsesbehandling findes ICS, LABA og langtidsvirkende antikolinergikum (LAMA). Foruden inhalationslægemidlerne findes også den orale leukotrinanagonist (LTRA) – montelukast samt teofyllin, der er et xanthinderivat, der virker bronkiedilaterende.

Målet for den astmatiske behandling er at sikre en velkontrolleret astma med blandt andet få eller ingen symptomer, fravær af natlige symptomer, ingen eller få begrænsninger i fysisk aktivitet og en normal lungefunktion (2).

Den farmakologiske behandling af astma tager udgangspunkt i den enkelte patients sygdomskontrol og inddeles traditionelt i 5 behandlingstrin. Alle patienter skal have ordineret medicin til pn brug. Valg af behandlingstrin afhænger af patientens symptomer.

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) anbefaler i deres behandlingsvejledning senest revideret i 2015 følgende lægemidler for hvert behandlingstrin i anbefalede rækkefølge:

- Trin 1: Kun pn behandling – (SABA)
- Trin 2: Lav dosis ICS *eller* LTRA
- Trin 3: Mellem/høj dosis ICS, lav dosis ICS+LABA, lav dosis ICS+LTRA *eller* lav dosis ICS+teofyllin
- Trin 4: Mellem/høj dosis ICS tillagt en LABA *og/eller* LTRA *og/eller* teofyllin
- Trin 5: Peroralt steroid, Anti-IgE (Specialist opgave) (2).

Global Initiative for Asthma (GINA)(3) udkommer årligt med opdaterede anbefalinger baseret på nyeste tilgængelige evidens. GINA 2020 anbefaler følgende lægemidler for hvert behandlingstrin (voksne og unge over 12 år):

- Trin 1: Kun pn behandling - Lav dosis ICS+formoterol (LABA) *eller* lavdosis ICS når SABA anvendes
- Trin 2: Lav dosis ICS, lavdosis ICS når SABA anvendes *eller* LTRA
- Trin 3: Lav dosis ICS+LABA, mellem dosis ICS *eller* lav dosis ICS+LTRA
- Trin 4: Mellem dosis ICS+LABA *eller* højdosis ICS eller tillæg af enten tiotropium *eller* LTRA
- Trin 5: Høj dosis ICS+LABA tillagt tiotropium *og/eller* Anti-IgE (3).

Pro.medicin har 20. april 2020 offentliggjort en opdateret vejledning om behandling af astma hos voksne (4). Vejledningens forfatter er Peter Lange, der repræsenterer DLS og tager udgangspunkt i GINA 2020. Heri anbefales tiotropium som tillægsbehandling på linje med LTRA fra trin 4.

Lægehåndbogen, med samme forfatter som Pro.medicin, tager også udgangspunkt i GINA 2020 og anbefaler LTRA som supplement til høj dosis ICS+LABA fra trin 4 og eventuelt tillæg af LAMA (5).

Der findes én markedsført LTRA i Danmark – montelukast. Montelukast er indiceret til behandling af mild til moderat, vedvarende astma som tillæg hos de patienter, hvor der ikke er opnået tilstrækkelig astmakontrol ved behandling med ICS, og hvor der ikke er opnået klinisk kontrol af astmaen ved behandling med korttidsvirkende  $\beta$ -agonister p.n. Hos astmapatienter, hvor montelukast er indiceret til astma, kan montelukast også give symptomatisk lindring af sæsonbetinget allergisk rhinitis.

## Behandlingsprisen

Behandlingsprisen per dag for Enerzair Breezhaler vil være 16,82 kr. – 17,65 kr.

Behandlingsprisen for montelukast (LTRA) er 0,72 kr. per dag og behandlingsprisen for en kombination af høj dosis ICS+LABA formuleret som inhalationspulver kombineret med montelukast er 5,14 kr. – 12,84 kr.<sup>2</sup> afhængig af præparat.

Ved behandling med høj dosis ICS+LABA formuleret som inhalationspulver kombineret med en tiotropium, der er formuleret som inhalationspulver vil behandlingsprisen være 14,49 kr. – 21,63 kr.

## Begrundelse

Vi indstiller, at Enerzair Breezhaler får generelt klausuleret tilskud til *voksne med astma, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af LABA og høj dosis af ICS, 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.*

Vi begrundet vores indstilling med, at Enerzair Breezhaler har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Enerzair Breezhaler står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af patienter omfattet af klausulen.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at studierne bag godkendelsen af Enerzair Breezhaler, IRIDIUM og ARGON viser klinisk relevant effekt på vedligeholdelsesbehandling af astma hos voksne, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af en LABA og en høj dosis af et ICS, og som har oplevet en eller flere astma-eksacerbationer i det forudgående år. 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 lægger endvidere vægt på, at GINA anbefaler kombinationsbehandling med ICS+LABA+ tiotropium (LAMA) til behandling af astma fra trin 4. Enerzair Breezhaler indeholder LAMA'en glycopyrronium, som ikke tidligere er godkendt til behandling af astma, men udelukkende til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Med henvisning til ARGON studiet, vurderer vi, at glycopyrronium er ligeværdig med tiotropium ved behandling af astma til patienter, der i forvejen er i behandling med ICS og LABA.

Behandlingsvejledningen fra DLS blev senest opdateret i 2015 og er derfor ikke opdateret med nyeste evidens og anvendelse af LAMA til behandling af astma er derfor ikke beskrevet i selskabets vejledning. Vi lægger dog vægt på, at Pro.medicin og Lægehåndbogen har opdaterede anbefalinger om behandling af astma hos voksne (4), skrevet af Peter Lange, der repræsenterer DLS. Heri anbefales LAMA som tillægsbehandling på linje med LTRA i trin 4.

Vi vurderer, at patienter omfattet af klausulen udgør en velafgrænset gruppe.

GINA, Pro.medicin og Lægehåndbogen anfører, at der fra trin 4 kan tillægges LTRA og/eller LAMA til eksisterende behandling med ICS+LABA. For astmapatienter med allergisk komponent, som ikke har tilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger ved behandling med ICS+LABA, vurderer vi, at montelukast sammenlignet med LAMA, kan have behandlingsmæssige fordele. Hertil kommer, at behandlingsprisen ved at tillægge montelukast til behandling med ICS +LABA er lavere end behandling med Enerzair Breezhaler. For disse patienter, der eventuelt kan opstartes i almen praksis, mener vi derfor, at LTRA skal have været forsøgt med utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger, inden der tillægges behandling med LAMA.

---

<sup>2</sup> Priser per 01. juni 2020.

Behandling af astmapatienter uden allergisk komponent på trin 4 og 5, som ikke har tilstrækkelig effekt ved behandling med ICS+LABA sker i overvejende grad af speciallæger i lungemedicin. Med henvisning til behandlingsprisen for Enerzair Breezhaler mener vi, at det som udgangspunkt er mest rationelt at tillægge montelukast til ICS+LABA fremfor LAMA. Vi er dog opmærksomme på, at der er tale om patienter med svær astma som primært behandles af speciallæger i lungemedicin samt at der er tale om to meget forskellige lægemidler. Vi vurderer derfor, at den enkelte lungespecialist bør have mulighed for at vælge LAMA, frem for montelukast, på baggrund af en individuel vurdering af den enkelte patients øvrige symptombillede. Med henvisning til behandlingspriserne er det dog vigtigt, at behandling med montelukast er overvejet. Hvis montelukast allerede har været forsøgt eller speciallægen vurderer, at montelukast ikke kan anvendes og at tillæg af LAMA er det mest rationelle valg for den enkelte patient, lægger vi vægt på, at behandlingsprisen for Enerzair Breezhaler ligger inden for prisspændet for høj dosis ICS+LABA kombineret med tiotropium som enkeltstof, der har generelt tilskud.

På baggrund af ovenstående er det vores vurdering, at Enerzair Breezhaler opfylder kriterierne for at få generelt klausuleret tilskud til følgende klausul: *Voksne med astma, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en vedligeholdelseskombination af LABA og høj dosis af ICS, 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.*

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Enerzair Breezhaler, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

---

1 European Medicines Agency. Produktresumé for Enerzair Breezhaler – 21. juli 2020. Tilgængelig fra:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enerzair-breezhaler-epar-product-information_da.pdf)

2 Dansk Lungemedicinsk Selskab – Astmabehandling (2015). Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/39-astma-behandling.html>

3 GINA. Pocket guide for asthma management and prevention. 2020. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide\\_2020\\_04\\_03-final-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf)

4 Lange P. Behandling af astma hos voksne – 20. april 2020. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318515>

5 Lange P., og Kristensen J.K. Astma – Lægehåndbogen. Opdateret 16.03.2020. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/obstruktive-lungesygdomme/astma/>