

Refusjonsrapport

Tiotropium (Spiriva) til behandling av astma.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

15-03-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representerer en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for tiotropium (Spiriva) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Refusjonssøknaden gjelder tiotropium til behandling av astma, dvs. følgende indikasjon:

Spiriva inhalasjonsvæske er indisert som en tilleggsbehandling til bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med astma som blir behandlet med vedlikeholdskombinasjonen av inhalasjonskortikosteroider (≥ 800 µg budesonid/dag eller tilsvarende) og langtidsvirkende β_2 -agonister og som hadde en eller flere alvorlige eksaserbasjoner det siste året.

Tiotropium er i tillegg godkjent ved KOLS. Denne indikasjonen har forhåndsgodkjent refusjon fra før. Det vises til preparatomtalen for fullstendig indikasjon.

Bakgrunn:

Tiotropium inhalasjonsvæske er en langtidsvirkende muskarin reseptorantagonist. Ved astma er tiotropium godkjent som tilleggsbehandling til en kombinasjon av høydose inhalasjonskortikosteroid (ICS) og langtidsvirkende β_2 -agonist (LABA) til pasienter som har hatt en eller flere alvorlige eksaserbasjoner siste år.

I PrimoTinA-studiene har tiotropium, som tilleggsbehandling til grunnbehandling med høydose ICS + LABA, vist en beskjedent forbedring av lungefunksjon og signifikant lavere antall alvorlige eksaserbasjoner per pasientår sammenlignet med grunnbehandling alene. Det ble ikke oppnådd en klinisk relevant forbedring i Asthma Control Questionnaire (ACQ) – skår. Studiene er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias.

Refusjonssøker har levert en kostnadseffektivitetsanalyse basert på en økonomisk modell hvor tiotropium i kombinasjon med grunnbehandling (høydose ICS + LABA) sammenliknes med grunnbehandling alene hos pasienter med alvorlig astma. Resultatet er en merkostnad per vunnet QALY på ca 110 000 NOK.

Refusjonssøker har levert en ryddig refusjonssøknad og transparent modell. Resultatene av den legemiddeløkonomiske analysen virker å være robuste. Legemiddelverket konkluderer med at tiotropium i kombinasjon med grunnbehandling (høydose ICS + LABA) er kostnadseffektivt sammenliknet med grunnbehandling alene hos pasienter med alvorlig astma.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at tiotropium (Spiriva) innvilges forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk: Tilleggsbehandling til bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med astma som blir behandlet med vedlikeholdskombinasjonen av inhalasjonskortikosteroider (≥ 800 μg budesonid/dag eller tilsvarende) og langtidsvirkende β_2 -agonister og som hadde en eller flere alvorlige eksaserbasjoner det siste året.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
R96	Astma	92	J45	Astma	92

Vilkår:

92 Diagnosen astma må være verifisert ved hjelp av spirometri hos barn over 8 år og voksne. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG.....	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 ASTMA (1)	7
1.2 ALVORLIGHET (2-4).....	7
1.3 BEHANDLING	8
1.3.1 Behandling med tiotropium (Spiriva)	10
1.3.2 Behandling med komparator	10
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TIOTROPIUM (SPIRIVA).....	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	11
2.1.1 <i>PrimoTinA</i> -studiene	12
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	15
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	15
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen	16
2.2.3 Oppsummering	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TIOTROPIUM (SPIRIVA).....	17
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	17
3.1.1 Analyseperspektiv	18
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	18
3.1.3 Intervensjon	18
3.1.4 Komparator	18
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)	19
3.1.6 Kostnader (input data).....	20
3.2 RESULTATER	22
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSE.....	22
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	24
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	24
3.4.2 Modellstruktur	24
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	24
3.4.4 Kostnadsdata	26
3.4.5 Resultater av analysen.....	26
3.4.6 Sensitivitetsberegninger.....	26
3.5 OPPSUMMERING	26
4 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	27
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	27
6 KONKLUSJON	29
REFERANSER.....	30

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Boehringer Ingelheim Norway KS

Preparat: Spiriva
Virkestoff: tiotropium

Indikasjon: Spiriva inhalasjonsvæske er indisert som en tilleggsbehandling til bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med astma som blir behandlet med vedlikeholdskombinasjonen av inhalasjonskortikosteroider (≥ 800 µg budesonid/dag eller tilsvarende) og langtidsvirkende $\beta 2$ -agonister og som hadde en eller flere alvorlige eksaserbasjoner det siste året.

Spiriva har i tillegg indikasjon ved KOLS, denne indikasjonen har allerede forhåndsgodkjent refusjon.

ATC-nr:	R03BB04	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	06-09-2015
	Saksbehandling startet:	13-09-2015
	Opphold i saksbehandlingen:	4 dager
	Vedtak fattet:	15-03-2016
	Saksbehandlingstid:	180 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Astma (1)

Astma er en kronisk betennelsestilstand (inflammasjon) i luftveienes slimhinner. Slimhinnene er overfølsomme og kan reagere på for eksempel pollen, husstøvmidd og andre allergiframkallende stoffer, samt kald luft, anstrengelser, stress, irriteranter som virusinfeksjoner, tobakksrøyk, eksos, sterke lukter, svevestøv og kjemikalier. Halvparten av astmapasientene har samtidig allergi.

Betennelsestilstanden fører til oppsvulming av slimhinnene og til at det dannes økte mengder slim i luftveiene. I tillegg er den glatte muskulaturen i bronkiegrenene mer følsom og reaktiv. Hvis den trekker seg sammen, føles det enda 'trangere' i brystet. Mest typisk er at det blir problemer med å puste ut. Tungpustenheter, piping i brystet, hoste og trøtthet eller slapphet er vanlige symptomer.

Symptomene ved astma kan variere, både fra dag til dag og gjennom livet.

1.2 Alvorlighet (2-4)

Tiotropium inhalasjonsvæske er indisert til pasienter med astma, som en tilleggsbehandling til vedlikeholdskombinasjonen av høydose inhalasjonskortikosteroider (ICS) og langtidsvirkende β_2 -agonister (LABA), og som har hatt en eller flere alvorlige eksaserbasjoner det siste året. Det er store individuelle variasjoner i hvordan sykdommen manifesterer seg, og hvordan pasienter takler den. For mange pasienter vil astma med alvorlige eksaserbasjoner medføre betydelig redusert livskvalitet.

Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgrad av sykdommen på gruppenivå når man tar hensyn til dagens standardbehandling. Dette er underbygget av følgende tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden. Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (3, 4). Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på søkers innsendte helseøkonomiske modell –se kap. 3

Beregningene tar utgangspunkt i pasientpopulasjonen i PrimoTinA-studiene, som ligger til grunn for godkjenningen av tiotropium ved astma, og hvor gjennomsnittsalder var på ca. 53 år. Tallene er usikre.

Tabell 1 Beregninger av alvorlighetsgrad basert på søkers basecase resultater og livsperspektiv

Alder	53
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	22,7
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	15,0
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	7,7
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	34 %

Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at astma er en sykdom med moderat alvorlighet når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og om en også sammenlikner med andre sykdommer¹ med større helsetap. Anslagene av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7,7 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 34 %. Standardbehandling er en kombinasjon av høydose inhalasjonsglukokortikoid og langtidsvirkende beta2-agonist. For nærmere informasjon om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (2).

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom anses oppfylt.

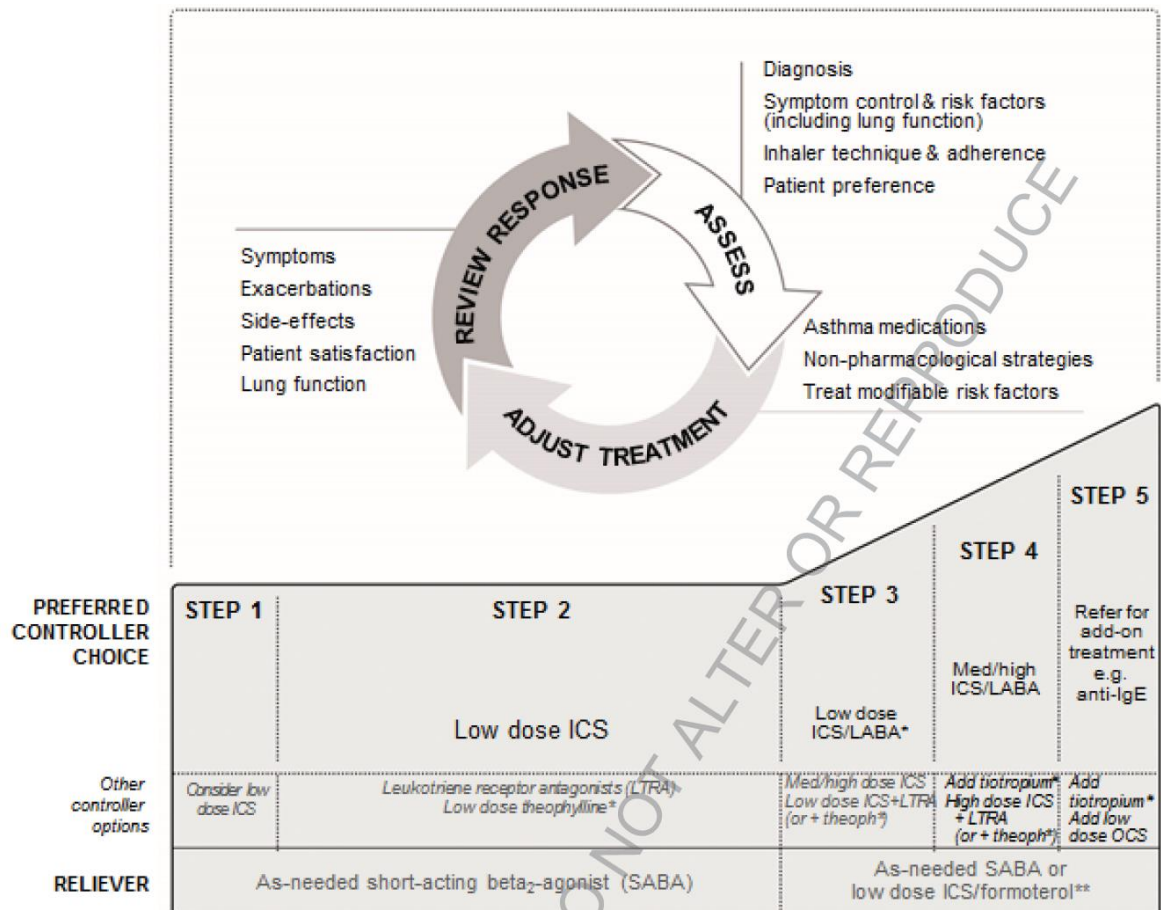
1.3 Behandling

Det finnes ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av astma fra Helsedirektoratet. I norsk klinisk praksis brukes i stor grad «Global Strategy for Asthma Management and Prevention» fra GINA (Global Initiative for Asthma) (5). Disse er sist oppdatert i 2015. Det finnes også en «Astmaveileder for allmennpraksis» fra 2015 som i hovedsak basert på de siste oppdateringene av GINA (6).

Målet med behandling er god symptomkontroll og å minimere risiko for eksaserbasjoner og bivirkninger av behandlingen. I behandlingen inngår to grupper legemidler: forebyggende legemidler og anfallsmedisiner. Alle pasienter skal utstyres med anfallsmedisin som kan brukes ved behov. Forebyggende legemidler trappes opp som beskrevet under til kontroll oppnås og opprettholdes over tid.

¹ Eksempelvis har tilsvarende beregninger for metastatisk brystkreft, klassifisert som meget høy alvorlighetsgrad, gitt APT på ca. 19 QALY og RPT på ca. 88 %.

Figur 1 Trinnvis behandling med legemidler. Kilde: GINA 2015 (5)



Behandling med tiotropium vil være aktuelt på trinn 4 og 5 i retningslinjene fra GINA. På trinn 4 anbefales fast bruk av medium- eller høydose ICS/LABA og korttidsvirkende β_2 -agonister (SABA) ved behov. Andre behandlingsalternativer er tillegg av tiotropium, teofyllin eller leukotrienantagonist. På trinn 5 blir pasienter henvist til spesialist for behandling. Aktuell tilleggsbehandling kan være anti-IgE (omalizumab), tiotropium og lavdose glukokortikoid peroralt.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt.

1.3.1 Behandling med tiotropium (Spiriva)

Indikasjon

Tilleggsbehandling til bronkodilaterende vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med astma som blir behandlet med vedlikeholdskombinasjonen av inhalasjonskortikosteroider (≥ 800 μg budesonid/dag eller tilsvarende) og langtidsvirkende $\beta 2$ -agonister og som hadde en eller flere alvorlige eksaserbasjoner det siste året.

Virkningsmekanisme

Tiotropium er en langtidsvirkende muskarin reseptorantagonist. I luftveiene bindes tiotropium til M3-reseptorene i bronkienes glatte muskulatur og hemmer dermed de kolinerge effektene av acetylkinolin. Dette fører til relaxering av bronkienes glatte muskulatur.

Dosering

Anbefalt dosering til voksne er 5 mikrogram tiotropium (gitt som to sprayer fra Respimat inhalator) en gang daglig, til samme tid hver dag.

Bivirkninger

Mange av bivirkningene kan tilskrives den antikolinerge virkningen av tiotropium. Den vanligste antikolinerge bivirkningen som ble observert i kontrollerte kliniske studier ved astma var munntørhet, som oppsto hos ca. 1,2 % av pasientene. Ingen behandlingsavbrudd ble rapportert pga. munntørhet. Alvorlige uønskede hendelser omfatter glaukom, forstoppelse, intestinal obstruksjon inkl. paralytisk ileus og urinretensjon.

1.3.2 Behandling med komparator

Tiotropium er indisert til pasienter med alvorlig astma, som ikke er tilstrekkelig kontrollert på høydose ICS + LABA. Dette tilsvarer trinn 4 og 5 i retningslinjene fra GINA.

Andre tilleggsbehandlinger som kan være aktuelle til disse pasientene er (7):

- ipratropium (Atrovent) – kortidsvirkende muskarin reseptorantagonist, først og fremst et alternativ til pasienter som får systemiske bivirkninger (tremor, palpitasjoner) av SABA.
- montelukast (Singulair) – leukotrienantagonist indisert som tilleggsbehandling når behandling med ICS og SABA ved behov ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll, dvs. på et tidligere trinn i astmabehandlingen enn tiotropium.
- Teofyllin (Nuelin Depot, Theo-Dur) – disse har liten plass i astmabehandlingen i Norge. Effekten ved astma er moderat og det er utfordringer med bivirkninger, interaksjoner og smalt terapeutisk vindu.
- Omalizumab (Xolair) – et monoklonalt antistoff mot IgE indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig allergisk astma. Omalizumab gis som subkutane injeksjoner av helsepersonell.

- Perorale glukokortikoider – Hos et mindre antall pasienter med alvorlig astma kan langtidsbehandling med perorale glukokortikoider være nødvendig tilleggsbehandling. Dosen holdes så lav som mulig. Kortvarige kurer med perorale glukokortikoider for å få pasienten ut av ustabile faser kan være nødvendig på alle trinn.

Refusjonssøker mener tiotropium ikke vil erstatte disse behandlingsalternativene i særlig grad, men i stedet komme som et nytt behandlingstilbud. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen. Flere av pasientene i PrimoTinA-studiene (se kapittel 2.1) fikk samtidig behandling med leukotrienantagonist (22 %), teofyllin (17 %) perorale glukokortikoider (5 %) eller omalizumab (4 %).

I den legemiddeløkonomiske analysen er derfor tiotropium i kombinasjon med grunnbehandling (høydose ICS + LABA) sammenliknet med grunnbehandling alene.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TIOTROPIUM (SPIRIVA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Sikkerhet og effekt av tiotropium hos voksne pasienter med astma er undersøkt i seks fase 3-studier, se tabellen under. De to PrimoTinA-studiene er mest relevante for denne refusjonsvurderingen. Pasientene i disse studiene er representative for de pasientene det søkes refusjon for.

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
PrimoTinA - 205.416 - 205.417	(8)	Alvorlig astma. Ikke tilstrekkelig kontrollert på høydose ICS* + LABA	Tiotropium 5 µg + høydose ICS + LABA	Placebo + høydose ICS + LABA
MezzoTinA - 205.418 - 205.419	upublisert	Moderat astma Ikke tilstrekkelig kontrollert på medium dose ICS*	Tiotropium 2,5 µg eller 5 µg + medium dose ICS	Placebo eller salmeterol + medium dose ICS
GraziaTinA - 205.419	upublisert	Mild astma Ikke tilstrekkelig kontrollert på lavdose ICS*	Tiotropium 2,5 µg eller 5 µg + lavdose ICS	Placebo + lavdose ICS

*Lavdose: 400 µg, medium dose: > 400 og <800 µg og høydose: ≥800 µg med budesonid eller ekvivalent.

2.1.1 *PrimoTinA-studiene*

PrimoTinA omfatter to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med totalt 912 voksne pasienter (18 – 75 år) med astma. Inkluderte pasienter hadde ikke tilstrekkelig kontrollert astma til tross for daglig inhalasjonsbehandling med ICS ($\geq 800 \mu\text{g}$ med budesonid eller ekvivalent) og LABA. Inklusjonskriterier var post-bronkodilator $\text{FEV}_1 \leq 80 \%$ av forventet² og $\text{FVC}^3 \leq 70 \%$ av forventet, ACQ-7⁴ skår $\geq 1,5$ og minst én eksaserbasjon som ble behandlet med systemisk glukokortikoid det siste året.

Pasienter ble randomisert 1:1 til selvadministrert behandling med tiotropium 5 μg eller placebo hver morgen ved bruk av Respimat inhalator. Pasientene fortsatte med grunnbehandling med høydose ICS + LABA. Fortsatt bruk av teofyllin, leukotrienantagonist, omalizumab og orale glukokortikoider ($\leq 5 \text{ mg}$ daglig) var tillatt hvis dosering var stabil minst 4 uker før studiestart og gjennom hele studieperioden.

Koprimære endepunkter var peak FEV_1 (endring fra baseline til uke 24), trough FEV_1 (endring fra baseline til uke 24) og tid til første alvorlige astmaeksaserbasjon (behov for oppstart eller minst dobling av systemiske glukokortikoider i ≥ 3 dager).

De inkluderte pasientene hadde en gjennomsnittlig FEV_1 på 62 % ved baseline og gjennomsnittsalder var 53 år. Median varighet av astma var 28 år. Av tilleggsbehandling brukte 5,3 % av pasientene glukokortikoider, 3,9 % omalizumab, 16,7 % teofyllin og 22,3 % leukotrienantagonist.

Resultater effekt

Lungefunksjon ble signifikant forbedret med tiotropium sammenlignet med placebo, se tabellen under.

² FEV_1 = Forsert ekspiratorisk volum i det første sekund. $\text{FEV}_1 \%$ beregnes som det prosentvise forholdet mellom FEV_1 og FVC .

³ FVC = forsert vitalkapasitet, det største volum som raskt kan ekspireres etter at lungene helt er fylt med luft.

⁴ ACQ-7 = Asthma Control Questionnaire. Skjemaet har 7 spørsmål (symptomer, $\text{FEV}_1\%$ av forventet, daglig bruk av bronkodilator) som besvares på en 7-punktskala (0 = ingen, 6 = maksimal) ACQ-skår er gjennomsnittet og er derfor mellom 0 (kontrollert astma) og 6 (svært ukontrollert astma).

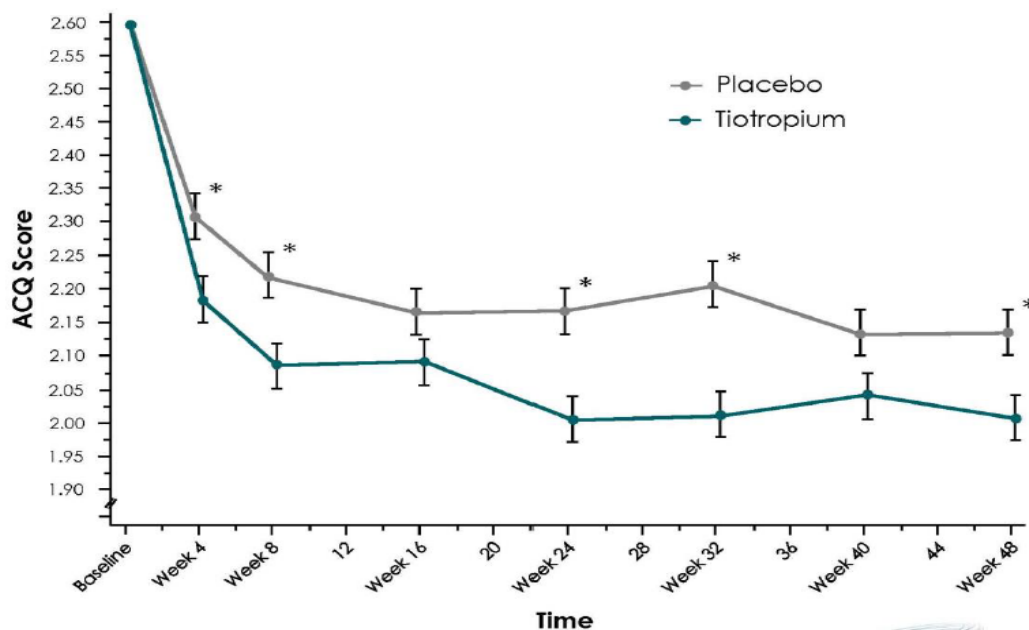
Tabell 2 Resultater for lungefunksjon fra PrimoTinA-studiene. Gjennomsnittlig forskjell mellom tiotropium og placebo i endring fra baseline

	Studie 1	Studie 2
Peak FEV1 (95 % KI)		
Uke 24	86 ml (20 – 152, p = 0,0110)	154 ml (91 – 217, p < 0,0001)
Uke 48	73 ml (5 – 140, p < 0,05)	152 ml (87 – 217, p < 0,001)
Trough FEV1 (95 % KI)		
Uke 24	88 ml (27 – 149, p = 0,005)	111 ml (27 – 49, p = 0,0002)
Uke 48	42 ml (-21 – 104)	92 ml (32 – 151, p < 0,01)

Tid til første alvorlige astmaeksaserbasjon ble forlenget med tiotropium sammenlignet med placebo, 282 dager versus 226 dager. Dette tilsvarer en 21 % reduksjon i risiko for en alvorlig eksaserbasjon (hazard ratio 0,79; 95 % KI 0,62 – 1; p=0,03). Antall alvorlige eksaserbasjoner per pasientår var signifikant lavere for tiotropium enn for placebo, hhv. 0,53 vs. 0,66, p=0,046.

ACQ-7 skår ble forbedret i begge behandlingsgrupper. Det var imidlertid bare en liten forskjell i gjennomsnittlig skår ved uke 24 mellom tiotropium- og placebogruppen, og forskjellen var signifikant bare i studie 2. I studie 1 var forskjellen mellom gruppene -0,13 (95 % KI -0,26 – 0,001, p=0,006) og i studie 2 var forskjellen -0,2 (95 % KI -0,3 – -0,07, p=0,003). En poollet analyse av studie 1 og 2 viste en forskjell mellom tiotropium og placebo på -0,162 ved uke 24 (p=0,0008) og -0,128 ved uke 48 (p=0,0092). En kliniske relevant forskjell på minst 0,5 poeng ble ikke oppnådd.

Figur 2 ACQ over tid. Poollet resultat fra PrimoTinA-studiene. Kilde: Refusjonssøknad



ACQ = Asthma Control Questionnaire.

Baseline at randomization (visit 2): 2.591 (0.672); * $P \leq 0.05$.

Source: Study 205.416 and 205.417 pooled analysis, 2012.

Resultater bivirkninger

De vanligste bivirkningene var forverring av astma (tiotropium 39,9 %, placebo 50,9%), redusert PEF (tiotropium 20,4 %, placebo 26,8 %) og nasofaryngitt (tiotropium 11,2 %, placebo 12,3 %). Det var tilsvarende forekomst av alvorlige bivirkninger i de to behandlingsgruppene, hhv. 8,1 % i tiotropiumgruppen og 8,8 % i placebogruppen. Tre av tilfellene (alle i tiotropiumgruppen) ble vurdert som livstruende; to tilfeller med astmaeksaserbasjoner og ett tilfelle av hjerneslag. Behandlingsstopp pga. bivirkninger skjedde hos 1,8 % av pasientene som fikk tiotropium og 3,1 % av pasientene som fikk placebo. Det var ingen dødsfall.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)⁵

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

PrimoTinA-studiene inkluderte pasienter som ikke hadde tilstrekkelig kontrollert astma til tross for daglig inhalasjonsbehandling med høydose ICS + LABA, og som hadde hatt minst én eksaserbasjon som ble behandlet med systemisk glukokortikoid det siste året. Dette er i tråd med godkjent indikasjon for tiotropium og pasientpopulasjonen det søkes refusjon for. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med tiotropium i norsk klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Anbefalt dose tiotropium i godkjent preparatomtale er 5 mikrogram tiotropium (to sprayer) en gang daglig. Denne dosen er også brukt i studiene. Videre ble tiotropium gitt i tillegg til grunnbehandling med høydose ICS + LABA i studiene. Dette er også i tråd med preparatomtalen. Legemiddelverket vurderer derfor at intervensjonen er relevant for klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis

PrimoTinA-studiene er placebokontrollerte. Placebo er vurdert å være relevant komparator i den legemiddeløkonomiske analysen, se kapittel 1.3.2. Mangel på aktiv kontrollarm gjør det imidlertid vanskelig å vurdere effekten av tiotropium sammenlignet med andre behandlingsalternativer til denne pasientgruppen.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Utfallsmål for effekt i studiene er i tråd med anbefalinger i retningslinje for klinisk utprøving av legemidler til behandling av astma fra Europeiske legemiddelmyndigheter (9).

Lungefunksjon er målt ved bl.a. peak FEV1 og trough FEV1 (koprimære endepunkter). Tidspunkt for måling av lungefunksjon er standardisert i studiene. Peak FEV1 var maksimal FEV1 målt innen 3 timer etter dosering av legemidler og trough FEV1 ble målt 10 minutter før dosering av legemidler. Måling av lungefunksjon er også en del av objektiv astmakontroll i norsk klinisk praksis.

Eksaserbasjoner er et kliniske relevant endepunkt for å vurdere grad av astmakontroll. I PrimoTinA var en alvorlig eksaserbasjon definert som en forverring av astma med behov for oppstart eller minst dobling av systemiske glukokortikoider i ≥ 3 dager.

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

ACQ-7 er et sammensatt utfallsmål som gir informasjon om kliniske symptomer og begrensninger i daglige aktiviteter fra et pasientperspektiv. En endring i skår på minst 0,5 poeng er vurdert å være kliniske relevant.

Resultatene fra PrimoTinA studie 1 og 2 er poolet. Legemiddelverket vurderer at studiene er tilstrekkelige like til å kunne poole resultatene.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

PrimoTinA er randomiserte, internasjonale, multisenterstudier med dobbeltblindet design. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål. God randomiseringsprosedyre har sikret at behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Det var heller ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de to gruppene. Analyser av effektdata fra studien er basert på alle randomiserte pasienter (n = 907) som hadde mottatt minst én dose studiemedisin og som hadde minst én effektmåling av behandlingen.

2.2.3 Oppsummering

Tiotropium, som tilleggsbehandling til grunnbehandling med høydose ICS + LABA, har i PrimoTinA-studiene vist en beskjeden forbedring av lungefunksjon og signifikant lavere antall alvorlige eksaserbasjoner per pasientår sammenlignet med grunnbehandling alene. Det ble ikke oppnådd en klinisk relevant forbedring i ACQ-skår. Studiene er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias. Det mangler data for langtidseffekt av tiotropium ved astma, samt data for effekt av tiotropium sammenlignet med annen aktuell tilleggsbehandling ved alvorlig astma.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TIOTROPIUM (SPIRIVA)

Refusjonssøker har levert en kostnadseffektivitetsanalyse basert på en økonomisk modell hvor tiotropium i kombinasjon med grunnbehandling sammenliknes med grunnbehandling alene hos pasienter med alvorlig astma. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen har refusjonssøker benyttet en Markov-modell. Figur 3 viser modellstrukturen.

Modellen er adaptert fra Wilson et al. 2014 (10) og inneholder sju gjensidig ekskluderende helsetilstander – tre astmakontroll helsetilstander, tre eksaserbasjon helsetilstander og død :

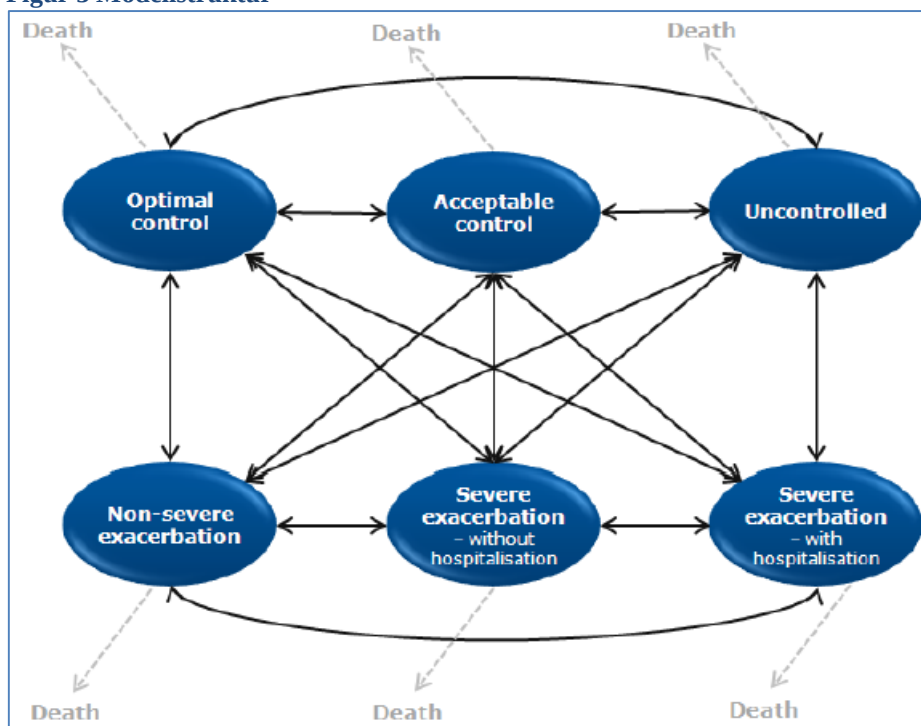
- Optimal astmakontroll – pasienter med ACQ-7 skår $< 1,0$
- Akseptabel astmakontroll – pasienter med ACQ-7 skår $\geq 1,0$ til $< 1,5$
- Ukontrollert astma – pasienter med ACQ-7 skår $\geq 1,5$
- Ikke-alvorlig eksaserbasjon
- Alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse
- Alvorlig eksaserbasjon med sykehusinnleggelse
- Død

Pasienter i modellen kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysesyklus, som er 1 uke. Overgangssannsynligheter mellom helsetilstandene er basert på data fra PrimoTinA-studiene.

Refusjonssøker bruker også tre tunnel-helsetilstander til å etterligne de tre astmakontroll helsetilstandene (optimal, akseptabel og ukontrollert astmakontroll). Bruk av tunneler i Markov gjør det mulig å simulere midlertidige overganger for å skille mellom en kortsiktig, tidsbegrenset periode på åtte uker (rask responsfase), for så å bytte til langsiktige overganger etter åtte uker (sen responsfase). Søker hevder at denne tilnærmingen gir smidigere overganger som ligner mer på klinisk praksis.

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge. (www.legemiddelverket.no).

Figur 3 Modellstruktur



3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Indirekte kostnader i form av produktivitetstap er inkludert i hovedanalysen. En scenarioanalyse viser resultatene uten indirekte kostnader.

Hovedanalysen har et livstidsperspektiv. Det er gjort sensitivetsanalyser med tidsperspektiv 48 uker, 3 år og 5 år.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i PrimoTinA-studiene, dvs. pasienter med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert på behandling med høydose ICS + LABA. Alder ved modellstart er 53 år.

3.1.3 Intervensjon

Tiotropium 5 µg en gang daglig, gitt som to doser fra Respimat inhalator, i tillegg til grunnbehandling med høydose ICS og LABA.

3.1.4 Komparator

Grunnbehandling med høydose ICS og LABA.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

Overgangssannsynlighetene mellom helsetilstandene i modellen er basert på resultater (ACQ-skår og eksaserbasjoner) fra PrimoTinA-studiene.

ACQ-skår ble samlet inn ved hvert av de 8 studiebesøkene i løpet av studieperioden på 48 uker. De to første besøkene etter baseline var med 4 ukers mellomrom, og de fem siste besøkene med 8 ukers mellomrom.

Tidspunkt for eksaserbasjoner ble også samlet inn.

Disse dataene er brukt til å kategorisere pasientene i en av de seks helsetilstandene (ikke død) for hver uke i studieperioden på 48 uker. Pasientens ACQ-skår ved et studiebesøk ble brukt for hver uke inntil neste studiebesøk, med unntak av hvis pasienten hadde en eksaserbasjon. Etter en eksaserbasjon ble ACQ-skår fra det neste studiebesøket brukt.

Ikke-alvorlige eksaserbasjoner er antatt å vare i 1 uke (gjennomsnittlig varighet 7,5 dager i PrimoTinA) og alvorlige eksaserbasjoner i 2 uker (gjennomsnittlig varighet 15,1 dager i PrimoTinA).

For begge behandlingsarmer er det en «rask responsfase» med ukentlige overgangssannsynligheter for de første 8 ukene og en «sen responsfase» med ukentlige overgangssannsynligheter fra uke 9 til 48.

«Sen responsfase» er brukt til å ekstrapolere effekt i resten av tidshorisonten (livstid).

Risiko for død er basert på aldersavhengig dødsfallsrater for menn og kvinner (4). I tillegg er det beregnet en økt dødelighet på 2,478 % ved eksaserbasjoner med sykehusinnleggelse (11).

Bivirkninger

Modellen inkluderer ikke bivirkninger av behandlingen, verken eventuelt tap av livskvalitet eller kostnader pga. bivirkninger. Bivirkningsforekomsten var tilsvarende for tiotropium og placebo i PrimoTinA.

Helsenytte

I PrimoTinA-studiene ble helserelatert livskvalitet målt ved bruk av EQ-5D. Det var ikke statistisk signifikant forskjell i EQ-5D-resultater mellom tiotropium- og komparatorgruppen. I den legemiddeløkonomiske analysen brukes derfor gjennomsnittet mellom behandlingsgruppene.

Basert på EQ-5D-data og ACQ-data fra PrimoTinA er det beregnet en gjennomsnittlig EQ-5D-skår for hver av helsetilstandene: «optimal astmakontroll», «akseptabel astmakontroll» og «ukontrollert astma». Konvertering fra EQ-5D til nyttevekter er gjort ved bruk av britisk tariff.

For helsetilstandene med eksaserbasjoner er nyttevekter hentet fra Lloyd et al 2007 (12). Det mangler data for helsetilstanden «ikke-alvorlig eksaserbasjon» og søker har brukt gjennomsnittet av helsetilstandene «ukontrollert astma» og «alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse».

Tabell 3 Nyttevekter brukt i modellen

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Optimal astmakontroll	0,964	PrimoTinA-studiene
Akseptabel astmakontroll	0,919	PrimoTinA-studiene
Ukontrollert astma	0,765	PrimoTinA-studiene
Ikke-alvorlig eksaserbasjon	0,668	Gjennomsnitt av «ukontrollert astma» og «alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse» (antagelse).
Alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse	0,570	Lloyd et al 2007 (12)
Alvorlig eksaserbasjon med sykehusinnleggelse	0,330	Lloyd et al 2007 (12)

3.1.6 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnader

Legemiddelpriser er vist i tabellen under.

Tabell 4 Legemiddelpriser gjeldende per 01.01.2016

Legemiddel	Pakning	Maks AUP	eks. mva	Pris per dose	Pris per dag
Tiotropium	Spiriva 2,5 µg, 60 doser	431,00	344,8	5,75	11,49
ICS + LABA	Symbicort Forte Turbuhaler, 60 doser	409,00	327,2	5,45	10,91
	Seretide inhalasjonsaerosol 25/125 µg	379,00	303,2	2,53	10,11

I modellen er det brukt en legemiddelkostnad per syklus (1 uke) for tiotropium + ICS + LABA (intervensjon) på NOK 154,20 og for ICS + LABA (komparator) på NOK 73,63.

I tillegg er det lagt inn kostnader for salbutamol ved behov (NOK 0,25 per dose). Antall doser er avhengig av behandlingsarm og helsetilstand, og data er hentet fra PrimoTinA-studiene.

Helsetilstandskostnader

Tabellen under viser helsetilstandskostnader per pasient per syklus som er brukt i modellen. Disse inkluderer kostnader for tilleggsmedisiner (eks. prednisolon, amoksisillin, montelukast), legebesøk til fastlege og spesialist, hjemmebesøk, bruk av legevakt og ambulanse, sykehusinnleggelser, laboratorietester og prosedyrer (eks. spirometri).

Anslag for ressursbruk er hentet fra PrimoTinA-studiene og en spørreundersøkelse av 15 britiske helsearbeidere (10). Kostnadsdata er hentet fra forskjellige norske kostnadsregistre (DRG-satser osv.)

Tabell 5 Helsetilstandskostnader per pasient per syklus

Helsetilstand	Kostnad per pasient per syklus
Optimal astmakontroll	23,49
Akseptabel astmakontroll	40,38
Ukontrollert astma	88,14
Ikke-alvorlig eksaserbasjon	101,37
Alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse	144,70
Alvorlig eksaserbasjon med sykehusinnleggelse	17 963,77

Indirekte kostnader

Kostnader forbundet med produktivitetstap på grunn av tapte arbeidsdager er inkludert i søkers hovedanalyse, og vises i tabellen under.

Tabell 6 Kostnader forbundet med produktivitetstap per helsetilstand

Helsetilstand	PrimoTinA-studiene: Andel pasienter som jobbet fulltid (≥35 timer per uke)	Tapte arbeidsdager (per syklus eller eksaserbasjon)	Kostnad per arbeidsdag	Kostnad per syklus
Optimal astmakontroll	37,39 %	0,04	2952	48,40
Akseptabel astmakontroll	37,39 %	0,09	2952	95,43
Ukontrollert astma	37,39 %	0,61	2952	673,52
Ikke-alvorlig eksaserbasjon	37,39 %	2,12	2952	2335,56
Alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse	37,39 %	5,23	2952	2888,18
Alvorlig eksaserbasjon med sykehusinnleggelse	37,39 %	9,06	2952	4998,21

Data på andel pasienter som jobber fulltid (37,39 %) og tapte arbeidsdager er hentet fra PrimoTinA-studiene. En andel på 55 %, som er et gjennomsnitt av andelen rapportert i PrimoTinA-studiene og en norsk studie av Gallefoss 2001 (13), er testet i en sensitivitetsanalyse. Kostnad per arbeidsdag er fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

3.2 Resultater

Tabellen under viser resultatene i refusjonssøkers hovedanalyse (med produksjonsvirkninger) der tiotropium + grunnbehandling er sammenlignet med grunnbehandling alene. I tillegg vises resultatene uten produksjonsvirkninger. Modellen er simulert deterministisk. Tallene er per pasient og er diskonterte med en rate på 4 % per år.

Tabell 7 Resultater

	Tiotropium + grunnbehandling	Grunnbehandling	Forskjell
Direkte kostnader	234 120	180 530	53 591
Indirekte kostnader	358 388	391 171	-32 783
Totale kostnader	592 508	571 701	20 807
Totale leveår	13,91	13,50	0,41
Totale QALYs	11,66	11,16	0,49
Resultat med produksjonsvirkninger			
Merkostnad per vunnet leveår			50 749
Merkostnad per vunnet QALY			42 103
Resultat uten produksjonsvirkninger			
Merkostnad per vunnet leveår			130 709
Merkostnad per vunnet QALY			108 441

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Følgende variabler er testet i enveis sensitivitetsanalyser:

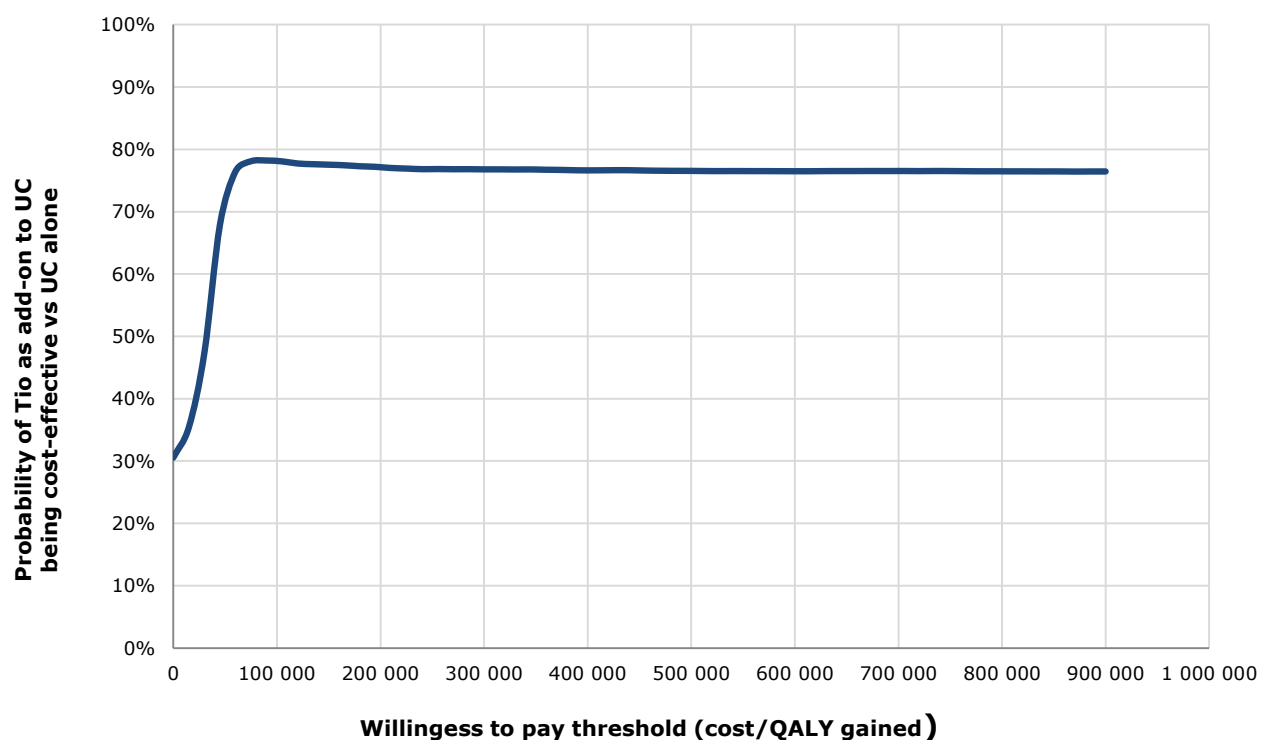
- Helsetilstandskostnader
- Bruk av salbutamol ved behov
- Nyttvekter (varierte med nedre og øvre grense i 95% CI)

Endringer i disse variablene påvirker kostnadseffektiviteten i liten grad.

Overgangssannsynligheter mellom helsetilstandene er gjensidig avhengig av hverandre og lar seg ikke teste i enveis sensitivitetsanalyser. Effektvareblene er imidlertid inkludert i en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) sammen med variablene nevnt over.

Resultatene av PSA-analysen viser at det er over 75 % sannsynlighet for at tiotropium er kostnadseffektiv gitt en betalingsvillighet på 60 000 NOK eller mer.

Figur 4 Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC)



Refusjonssøker har også gjort følgende scenarioanalyser:

- Tidshorisont: 48 uker, 3 år og 5 år
- Ikke økt dødelighet ved alvorlige eksaserbasjoner med sykehusinnleggelse
- Uten produksjonsvirkninger

Resultatene av scenarioanalysene er vist i tabellen under.

Tabell 8 Resultater scenarioanalyser

Scenario	Inkrementell kostnad	Inkrementell QALY	IKER (NOK/QALY)
Basecase			
– med produksjonsvirkninger	20 807	0,49	42 103
– uten produksjonsvirkninger	53 591	0,49	108 441
Tidshorisont: 48 uker			
– med produksjonsvirkninger	966	0,01	108 121
– uten produksjonsvirkninger	3 169	0,01	354 429
Tidshorisont: 3 år			
– med produksjonsvirkninger	1 940	0,04	48 281
– uten produksjonsvirkninger	9 867	0,04	245 533
Tidshorisont: 5 år			
– med produksjonsvirkninger	3 061	0,07	41 181
– uten produksjonsvirkninger	15 700	0,07	211 236
Ikke økt dødelighet ved eksaserbasjoner,			
– med produksjonsvirkninger	3 810	0,19	20 445
– uten produksjonsvirkninger	59 243	0,19	317 870

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Refusjonssøker har levert en ryddig refusjonssøknad og transparent modell.

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Legemiddelverket vurderer at analysen er relevant når det gjelder populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål.

3.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer at modellstrukturen er relevant.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Langtidseffekt

Langtidseffekten av tiotropium i analysen er usikker. Refusjonssøker har et livstidsperspektiv i hovedanalysen. Det finnes imidlertid studiedata for bare 48 uker, og det er antatt at behandlingseffekten fra uke 9-48 i PrimoTinA vedvarer hele tidshorisonten. Sensitivitetsanalyser som viser hvordan resultatene påvirkes av ulike tidshorisonter er imidlertid en test på usikkerheten i ekstrapoleringen av langtidseffekt. Ved tidshorisont 48 uker øker IKER til 108 121 i analysen med produksjonsvirkninger og til 354 429 i analyse uten produksjonsvirkninger. Ved tidshorisont 3 år og 5 år endres IKER lite fra hovedanalysen i analysene med produksjonsvirkninger og til hhv. 245 533 og 211 236 i analysene uten produksjonsvirkninger.

ACQ-data

ACQ-7 skår ble signifikant forbedret med tiotropium sammenlignet med placebo ved uke 24 og 48 i en poollet analyse av PrimoTinA 1 og 2. En klinisk relevant forskjell på minst 0,5 poeng ble imidlertid ikke oppnådd. Det kan derfor stilles spørsmål ved om modellen overdriver nytten av tiotropium.

Dødelighet ved eksaserbasjoner

Anslaget for dødelighet ved alvorlige eksaserbasjoner med sykehusinnleggelse er usikkert. Dette er hentet fra Watson 2007 (11) og er basert på en analyse av britiske registerdata fra perioden 2000 – 2005. Astmabehandling har endret seg siden den gang.

Refusjonssøker har gjort scenarioanalyser der det ikke beregnes økt dødelighet ved eksaserbasjoner. I analysen uten produksjonsvirkninger øker IKER til 317 870.

Analysen med produksjonsvirkninger gir imidlertid en redusert IKER sammenlignet med basecase. På spørsmål fra Legemiddelverket forklarer refusjonssøker at dette skyldes at inkrementell kostnad ved å holde pasienter med lav yrkesdeltagelse i live påvirker IKER i motsatt retning av inkrementell nytte. Dette er etisk problematisk. Legemiddelverket tar ikke hensyn til kostnader i vunne leveår i sine vurderinger.

Nyttevekter

Det er en styrke ved dokumentasjonen at nyttevektene for de tre astmakontroll helsetilstandene er basert på EQ-5D-data hentet fra samme studie som andre effektdata til analysen. Nyttvektene for «optimal astmakontroll» og «akseptabel astmakontroll» synes imidlertid å være høye.

Videre er nyttevekter ved eksaserbasjoner hentet fra en annen kilde, Lloyd et al 2007 (12). Dette er en prospektiv observasjonsstudie som samlet inn data på helserelatert livskvalitet, bl.a. EQ-5D, ved start og slutt av en fire ukers periode. Studien inkluderte 112 pasienter i UK med moderat til alvorlig astma. Pasientene ble klassifisert i tre grupper: ingen eksaserbasjoner (n=85), eksaserbasjoner uten sykehusinnleggelse (n=22) og eksaserbasjoner med sykehusinnleggelse (n=5). Eksaserbasjoner var i studien til Lloyd definert som behov for minst en kur med orale glukokortikoider og i tillegg et ikke-planlagt besøk til fastlege, lungespesialist eller legevakt. Til sammenligning var definisjonen av eksaserbasjoner i PrimoTinA mindre streng. Her var definisjonen forverring av astma med behov for oppstart eller minst dobling av systemiske glukokortikoider i ≥ 3 dager, dvs. ikke krav til legebesøk. Det betyr at nyttevekt for helsetilstanden «alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse» kan være satt noe lavt i modellen.

Legemiddelverket har gjort en sensitivitetsanalyse der nyttevektene er satt lik nedre grense i 95 % CI for astmakontroll helsetilstandene og lik øvre grense i 95 % CI for eksaserbasjons helsetilstandene. Dette påvirker kostnadseffektiviteten i liten grad, IKER hhv. 45 133 og 116 244 i analyser med og uten produksjonsvirkninger.

3.4.4 *Kostnadsdata*

Det er en svakhet at kilder for ressursbruk ikke er norske. Refusjonssøker har gjort sensitivitetsanalyser på parametere som kan være forskjellig fra UK til Norge, eksempelvis anslag for fastlegebesøk, bruk av legevakt og antibiotikabruk. Dette påvirket IKER i liten grad.

Legemiddelprisen på ICS + LABA kan med tiden bli redusert som følge av trinnpris. Dette forventes imidlertid ikke å påvirke kostnadseffektiviteten av tiotropium i særlig grad fordi ICS + LABA inngår i begge armene i analysen.

Anslagene for indirekte kostnader er usikre. Som nevnt over (kap 3.4.3) ser vi at indirekte kostnader også inkluderer kostnader forbundet med vunne leveår, noe som kan være etisk problematisk. Legemiddelverket velger derfor å vektlegge analysene uten produksjonsvirkninger.

3.4.5 *Resultater av analysen*

Resultatene av den legemiddeløkonomiske analysen virker å være robuste. Ingen av parameterne i modellen gjør ekstreme utslag på resultatene når de varieres innenfor angitte intervaller. Intervallene som ligger til grunn for sensitivitetsanalysene ser ut til å være plausible.

3.4.6 *Sensitivitetsberegninger*

Refusjonssøker har levert deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser og scenarioanalyser. Analysene er relevante og tilfredsstillende Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. Søker har også levert en fleksibel modell med muligheter for Legemiddelverket til å endre parametere i modellen og gjøre egne analyser.

3.5 Oppsummering

Legemiddelverket vektlegger i denne saken den legemiddeløkonomiske analysen der indirekte kostnader i form av sykefravær er utelatt. Resultatene virker å være robuste og er innenfor hva som anses som kostnadseffektiv behandling når man tar hensyn til alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket mener at tiotropium i kombinasjon med grunnbehandling (høydose ICS + LABA) er kostnadseffektiv sammenliknet med grunnbehandling alene hos pasienter med alvorlig astma.

4 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon oppfylt:

1. Alvorlighetsberegninger på gruppenivå tilsier at astma for den omsøkte pasientpopulasjonen er en sykdom med moderat alvorlighet når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og om en også sammenlikner med andre sykdommer med større helsetap.
2. For pasienter med astma er det behov for langvarig behandling.
3. Tiotropium i kombinasjon med grunnbehandling (høydose ICS + LABA) har i PrimoTinA-studiene vist en beskjeden forbedring av lungefunksjon og signifikant lavere antall alvorlige eksaserbasjoner per pasientår sammenlignet med grunnbehandling alene.
4. Legemiddelverket mener at tiotropium i kombinasjon med grunnbehandling (høydose ICS + LABA) er kostnadseffektivt sammenliknet med grunnbehandling alene hos pasienter med alvorlig astma.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har beregnet budsjettkonsekvenser av å ha Spiriva (tiotropium) på forhåndsgodkjent refusjon.

Søkers anslag for pasientantall, markedsutvikling og legemiddelkostnader brukt i budsjettberegningene er vist i tabellen under. Søker har tatt utgangspunkt i antall pasienter med ukontrollert astma som har opplevd minst en eksaserbasjon året før.

Tabell 9 Oppsummering av estimater brukt i budsjettberegningene.

	Basecase	Low	High	Source
General population	5 137 679	5 137 679	5 137 679	SSB
Population growth	57 800	48 167	69 360	SSB
Percentage adults	0,72	0,6	0,86	SSB
Prevalence asthma	0,08	0,07	0,1	Brøgger & GINA (14)
Proportion with uncontrolled asthma	0,45	0,38	0,54	Price et al 2014 (15)
Proportion with compliance	0,29	0,24	0,35	Bateman et al 2004 (16)
Proportion with exacerbation	0,63	0,53	0,76	PrimoTinA (17)
Estimated annual growth in market share	0,03	0,03	0,04	Assumption BI
Price	432	360	518	AUP
Out of pocket	0,1	0,08	0,12	Assumption NOMA
Co-morbidity	0,11	0,09	0,13	Graciela et al 2004 (18)
Individual reimbursement	0,15	0,13	0,18	Assumption BI

Basert på forutsetningene i tabellen over anslår søker at pasientgrunnlaget for Spiriva vil være i underkant av 26 000 pasienter i det femte budsjettåret. Av disse anslår refusjonssøker at 3 879 pasienter vil få Spiriva hvis det innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Hvis det ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon anslår søker at 938 pasienter vil få Spiriva i det femte budsjettåret.

Basert på data og antagelser over har refusjonssøker estimert en total budsjettkonsekvens på ca. 14 mill. NOK inkl. mva i det femte budsjettåret hvis Spiriva får forhåndsgodkjent refusjon.

Tabell 10 Budsjettvirkning

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Budget impact	2 624 915	5 308 235	8 049 959	10 850 088	13 708 622

Legemiddelverket mener at en del av antagelsene er beheftet med usikkerhet:

- Andel pasienter med ukontrollert astma (45 %). Data er hentet fra en internettbasert undersøkelse, noe som gir stor risiko for bias.
- Andel pasienter med komorbiditet, dvs. overlappende KOLS og astma (10,5 %). (Spiriva har allerede forhåndsgodkjent refusjon for KOLS).
- Andel pasienter med minst en eksaserbasjon siste år (63 %). Data er hentet fra pasienter i placeboarmen i PrimoTinA.

- Andel pasienter med medisinsk behov for Spiriva (29 %). Data er hentet fra en studie fra 2004 (Bateman et al). Astmabehandlingen har endret seg siden da.

Søker har utført deterministiske sensitivitetsanalyser for å undersøke effekten av usikkerheten i budsjettanalysen. Alle parametere ble variert med ± 20 %.

Legemiddelverkets totalvurdering er at budsjettvirkningen av å refundere Spiriva som tilleggsbehandling ved astma mest sannsynlig vil være under bagatellgrensen på 25 millioner NOK det femte budsjettåret.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med tiotropium (Spiriva) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 15-03-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

David Mwaura
Ashkan Kourdalipour
Kirsti Hjelme

Utreidere

REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. Astma faktaark 2015 [09.11.2015]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=58515>.
2. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO 2012. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
3. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002 2006. Available from: [http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhalsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).
4. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
5. GINA. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION 2015. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
6. Astmaveileder for allmennpraksis 2015. Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/235031/151130%20Astma%20veileder.pdf>.
7. Norsk Legemiddelhandbok. Legemidler ved obstruktiv lungesykdom 2015 [09.11.2015]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/69473>.
8. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1198-207.
9. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma: European Medicines Agency; [cited 2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500198877.pdf.
10. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. Applied health economics and health policy. 2014;12(4):447-59.
11. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. Respir Med. 2007;101(8):1659-64.
12. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. Prim Care Respir J. 2007;16(1):22-7.
13. Gallefoss F, Bakke P. Cost-effectiveness of self-management in asthmatics: a 1-yr follow-up randomized, controlled trial. European Respiratory Journal. 2001;17(2):206-13.
14. Brogger J, Bakke P, Eide G, Johansen B, Andersen A, Gulsvik A. Long-term changes in adult asthma prevalence. European Respiratory Journal. 2003;21(3):468-72.
15. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. NPJ primary care respiratory medicine. 2014;24.

16. Bateman E, Linnhof A, Homik L, Freudensprung U, Smau L, Engelstätter R. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2008;21(2):264-75.
17. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1198-207.
18. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest Journal*. 2004;126(1):59-65.