

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Enerzair Breezhaler (indakaterol/ glykopyrronium/ mometasonfuroat)


Utvärderad indikation

Enerzair Breezhaler är indicerad som underhållsbehandling vid astma hos vuxna patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med underhållsbehandling bestående av en kombination av en långverkande beta-2-agonist och en högdos inhalerad kortikosteroid och som har haft en eller flera astmaexacerbationer under det senaste året.

Förslag till beslut

Bifall

Översikt

Produkten	
Varumärke	Enerzair Breezhaler
Aktiv substans	Kombination av indakaterol, glykopyrronium och mometasonfuroat
ATC-kod	R03AL12
Beredningsform	Inhalationspulver, hårda kapslar
Företag	Novartis Sverige AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-01-18
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Astma
Relevant jämförelsealternativ	Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg (salmeterol /flutikason) + Spiriva Respimax (tiotropium)
Antal patienter i Sverige	Cirka 800 000 patienter ¹
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 503 miljoner kronor AUP de senaste 12 månaderna ²

Ansökta förpackningar

Produkt	Varunr	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Enerzair Breezhaler	398265	114/46/136 µg	Blister, 90 x 1 kapslar (endos, med inhalator)	1 670,40	1 750,06
Enerzair Breezhaler	580713	114/46/136 µg	Blister, 30 x 1 kapslar (endos, med inhalator)	556,80	614,19
Enerzair Breezhaler	498726	114/46/136 µg	Blister, 30 x1 kapslar (endos, med inhalator och en sensor)	556,80	614,19

¹ Avser alla patienter i Sverige med astma, oavsett svårighetsgrad. Källa: Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL - Stöd för styrning och ledning, 2018.

² Avser R03BB04 och R03AK (endast produkter som klassificeras som hög dos inkluderas).

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare), Jien Long (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1388/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall**

- Astma är en kronisk inflammatorisk luftvägssjukdom som ger periodvisa återkommande attacker av andfåddhet, väsande andning, trånghet i bröstet och hosta.
- Enerzair Breezhaler är ett läkemedel som används för behandling av astma hos vuxna vars astma inte kontrolleras tillräckligt trots underhållsbehandling med en kombination av inhalerade långverkande beta-2-agonister (LABA) och inhalationskortikosteroider (ICS) i högdos. Läkemedlet används för underhållsbehandling.
- Enerzair Breezhaler innehåller de verksamma substanserna indakaterol, en LABA, glykopyrrolonium, en långverkande antikolinergika (LAMA) och mometasonfuroat, en ICS. Indakaterol och glykopyrrolonium är bronkvidgande medel och bidrar till att de små luftvägarna i lungorna kontinuerligt hålls öppna. Mometasonfuroat är inflammationsdämpande, och minskar därmed gradvis andningsproblemen samt bidrar till att förhindra astmaattacker.
- Enerzair Breezhaler är det första läkemedlet med en trippelkombination av LABA/LAMA/ICS godkänd för behandling av astma. Tillgängliga behandlingsalternativ godkända för behandling av patientgruppen som är aktuell för behandling med Enerzair Breezhaler består av tillägg av en LAMA till en fast kombination av LABA och ICS.
- TLV bedömer att en kombinationsbehandling med Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg och Spiriva Respimat utgör relevant jämförelsealternativ till Enerzair Breezhaler. Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg är det kombinationspreparat med LABA/ICS i motsvarande dos som har lägst läkemedelskostnad, och Spiriva Respimat är den enda godkända LAMA i inhalationsform för behandling av astma.
- Utifrån resultaten från kliniska studier bedömer TLV att den kliniska effekten och säkerhetsprofilen av Enerzair Breezhaler (indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat) är jämförbar med den för det relevanta jämförelsealternativet.
- Enerzair Breezhaler marknadsförs i tre förpackningar, varav en innehåller en elektronisk sensor. Denna sensor kan användas tillsammans med läkemedlet, men är ett tillval och är inte nödvändig för att patienten ska kunna använda inhalatorn och ta läkemedlet.
- Sensorn registrerar när patienten har tagit sitt läkemedel och används tillsammans med en mobilapplikation som skapar månadsöversikter med patientens inhalationshistorik. I applikationen kan patienten aktivera påminnelser när det är dags att ta en dos. Nedladdning och användning av mobilapplikationen är, enligt företaget, kostnadsfri.

- Företaget har inte kommit in med underlag som styrker sensorns och applikationens eventuella fördelar. Då eventuella fördelar med sensorn och applikationen inte kvantifieras i företagets underlag kan TLV inte utvärdera deras nytta.
- Enerzair Breezhaler finns i tre förpackningar, 30 doser med sensor samt 30 doser och 90 doser utan sensor.
- Ansökt pris (AUP) för Enerzair Breezhaler är 614,19 kronor (30 doser) och 1 750,06 kronor (90 doser). Förpackningen med sensorn kostar lika mycket som förpackningen utan sensor. Det motsvarar en läkemedelskostnad på 20,47 kronor eller 19,45 kronor per dag beroende på förpackningsstorlek.
- TLV:s hälsoekonomiska bedömning baseras på en kostnadsjämförelse mellan Enerzair Breezhaler och kombinationsbehandlingen Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg samt Spiriva Respimat.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Enerzair Breezhaler är lägre än jämförelsealternativet för samtliga förpackningar.
- TLV bedömer att inga ytterligare kostnader tillkommer vid användning av Enerzair Breezhaler med sensor jämfört med utan sensor.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Enerzair Breezhaler är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Astma	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet	4
2	Hälsoekonomi	10
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	10
3	Subvention och prisnivåer i andra länder	12
3.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	12
4	Regler	12
4.1	Den etiska plattformen	12
4.2	Författningstext m.m.	13
5	Synpunkter från externa parter	13
5.1	Synpunkter från regionerna	13
6	Sammanvägning	13
7	Referenser	15
	Bilagor.....	16
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	16

1 Medicinskt underlag

1.1 Astma

Astma är en kronisk inflammatorisk luftvägssjukdom som innebär att musklerna runt de små luftvägarna drar ihop sig (bronkkonstriktion) och blir inflammerade. Detta gör att det blir svårare för luften att flöda in och framförallt ut ur lungorna. Symtomen vid astma är periodvist återkommande och kan vara andfåddhet, väsande andning, trånghet i bröstet och hosta. Symtomen är ofta svårare under natten samt vid ansträngning.

Orsaken till astma kan variera. Hos små barn är ofta luftvägsinfektioner den utlösande faktorn, medan allergi är den vanligaste orsaken hos äldre barn och ungdomar. Hos vuxna utlöses astma av både allergiska och av icke-allergiska orsaker, såsom tobaksrök och ogynnsam inomhusmiljö.

I Sverige har omkring 800 000 personer astma [1]. Ungefär hälften av patienterna med astma har en lindrig sjukdom [2]. En optimalt behandlad astma innebär frånvaro av försämringsperioder (exacerbationer), nattliga besvär och besvär vid ansträngning samt endast minimalt behov av vidbehovsmedicinering. Vid otillräcklig behandling riskerar astma att utvecklas till en kronisk och svårkontrollerad sjukdom. Fortfarande dör ett antal personer årligen i Sverige på grund av astma [1].

1.2 Läkemedlet

Energair Breezhaler är ett läkemedel som innehåller en trippelkombination av indakaterol, glykopyrronium och mometasonfuroat. Läkemedlet fick centralt marknadsgodkännande av Europeiska kommissionen den 3 juli 2020 (EU/1/20/1438).

Energair Breezhaler marknadsförs i tre förpackningar, varav en innehåller en elektronisk sensor (Propeller-sensor). Denna sensor kan användas tillsammans med läkemedlet, men är ett tillval och är inte nödvändig för att patienten ska kunna använda inhalatorn och ta läkemedlet.

När sensorn är fäst på inhalatorn registrerar den patientens användning av inhalatorn³ och kan skicka information om användningen till en mobilapplikation (Propeller-app) som installeras av patienten i en smarttelefon eller annan passande mobilenhet. Sensorn länkar till mobilapplikationen via Bluetooth. Mobilapplikationen skapar månadsöversikter med patientens inhalationshistorik, vilka kan skrivas ut och/eller skickas per mejl om patienten så önskar. Vidare kan patienten aktivera påminnelser i appen i form av ljudsignaler och push-aviseringar när det är dags att ta en dos.

Data som insamlas ägs, enligt företaget, av patienten själv och finns enbart på den mobila enhet där patienten installerat appen. Patienten kan ge sitt samtycke till att dela anonymiserad information om sina användningsmönster med tredje part för forskningsändamål. Propeller Health⁴ är i sådana fall personuppgiftsansvarig och ansvarar för datainsamling eller bearbetning och följer dataskyddsförordningen (GDPR, *General Data Protection Regulation*).

Ingen överföring av data sker dock till sjukvården via någon teknisk plattform eller molntjänst. Eventuell överföring mellan patient och vårdgivare sker, enligt företaget, endast via att patienten tar med sin mobilenhet till vården, mejlar informationen eller skriver ut den och tar med den till vården.

När samtliga kapslar i en förpackning Energair Breezhaler har använts kan sensorn flyttas över till en ny Energair Breezhaler inhalator.

³ Sensorn registrerar när patienten tagit läkemedlet men registrerar inte om patienten har erhållit korrekt dos av läkemedlet.

⁴ Rättigheterna till Propeller-sensorn och Propeller-appen ägs av Propeller Health.

1.2.1 Indikation

Energair Breezhaler är indicerad som underhållsbehandling vid astma hos vuxna patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med underhållsbehandling bestående av en kombination av en långverkande beta-2-agonist och en högdos inhalerad kortikosteroid och som har haft en eller flera astmaexacerbationer under det senaste året.

1.2.2 Verkningsmekanism

Energair Breezhaler innehåller tre aktiva substanser: indakaterol, en långverkande beta-2-agonist (LABA), glykopyrronium, en långverkande antikolinergika (LAMA) och mometasonfuroat, en inhalationskortikosteroid (ICS).

Indakaterol och **glykopyrronium** tillhör en grupp läkemedel som kallas bronkvidgande medel. De verkar lokalt i bronkernas glatta muskulatur (musklerna i de små luftvägarna i lungorna). Vid behandling slappnar musklerna av vilket bidrar till att vidga luftvägarna så att det blir lättare för luften att komma in i och ut ur lungorna. Om läkemedlet tas regelbundet bidrar det till att de små luftvägarna kontinuerligt hålls öppna.

Mometasonfuroat tillhör en grupp läkemedel som kallas kortikosteroider (eller steroider). Kortikosteroider är inflammationsdämpande. De minskar svullnaden och irritationen (inflammationen) i de små luftvägarna i lungorna och minskar därmed gradvis andningsproblemen. Kortikosteroider bidrar även till att förhindra astmaattacker.

1.2.3 Dosering/administrering

Energair Breezhaler administreras med inhalatorn som medföljer varje förpackning.

Rekommenderad dos är inhalation av innehållet i en kapsel en gång dagligen. Maximal rekommenderad dos är en kapsel en gång dagligen.

Varje kapsel innehåller 150 µg indakaterol (som acetat), 63 µg glykopyrroniumbromid motsvarande 50 µg glykopyrronium samt 160 µg mometasonfuroat.

Varje avgiven dos (den dos som lämnar inhalatorns munstycke) innehåller 114 µg indakaterol (som acetat), 58 µg glykopyrroniumbromid motsvarande 46 µg glykopyrronium samt 136 µg mometasonfuroat.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Principerna för läkemedelsbehandling vid astma är väletablerade. Det finns behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket från 2015 [2], liksom nationella riktlinjer från Socialstyrelsen från 2018 [3].

Alla patienter med astma, oavsett svårighetsgrad, ska förses med snabbverkande beta-2-agonister (SABA) att använda vid behov.

Ibland räcker det med inhalation av SABA vid behov (*steg 1 i behandlingstrappan*, Läkemedelsverket⁵), men oftast behövs även underhållsbehandling⁶ med ICS, i så låg dos som möjligt,

⁵ Behandlingstrappa vid astma med fem steg, där steg 1 motsvarar lägst svårighetsgrad och steg 5 högst.

⁶ Underhållsbehandling innebär att patienter har regelbunden läkemedelsbehandling även under symtomfria perioder.

för att minska inflammationen och därmed luftrörssammandragningen (*steg 2 i behandlingsstrappan*, Läkemedelsverket; *prioritering 2*, Socialstyrelsen⁷).

Vid otillräcklig effekt av låg till medeldos ICS bör man lägga till en LABA, antingen separat eller som kombinationsprodukt (*steg 3 i behandlingstrappan*, Läkemedelsverket; *prioritering 2*, Socialstyrelsen). Kombinationsbehandling med ICS och LABA ger oftast god astmakontroll. Alternativt kan man prova att lägga till ytterligare ett antiinflammatoriskt läkemedel som hämmar effekten av leukotriener (leukotrienantagonist, LTRA; *steg 3 i behandlingstrappan*, Läkemedelsverket; *prioritering 3*, Socialstyrelsen). Denna åtgärd leder till mindre astmasymtom och ökad livskvalitet. I vissa fall kan tillägg med både LABA och LTRA behövas.

Om låg till medeldos av ICS i kombination med tilläggläkemedel är otillräckligt för astmakontroll bör ökning till högdos av ICS med bibehållna tilläggläkemedel prövas (*steg 4 i behandlingstrappan*, Läkemedelsverket). Vid samma tillstånd rekommenderas tilläggsbehandling med en annan typ av långverkande luftrörsvidgande medicin (långverkande antikolinergika, LAMA; *prioritering 6*, Socialstyrelsen). Åtgärden minskar risken för exacerbationer men har ingen påverkan på astmakontroll.

För patienter med kroniska symtom eller återkommande exacerbationer trots behandling med höga doser ICS i kombination med tilläggsbehandling finns även bland annat temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA)⁸, anti-IgE-behandling eller underhållsdos med orala kortikosteroider (OCS) (*steg 5 i behandlingstrappan*, Läkemedelsverket).

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger i sin ansökan att en kombinationsbehandling med Salflumix Easyhaler (salmeterol/flutikasonpropionat) i styrkan 50/500 µg och Spiriva Respimat (tiotropium) utgör det relevanta jämförelsealternativet till Enerzair Breezhaler.

Det finns inga trippelkombinationer av LABA/LAMA/ICS på marknaden för behandling av astma. Enerzair Breezhaler bör därför, enligt företaget, jämföras med en fast kombination innehållande LABA/ICS i högdos kombinerat med en LAMA i inhalationsform.

Företaget uppger att Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg är det kombinationspreparat med LABA/ICS i högdos som har lägst dygnskostnad. Vidare anger företaget att Spiriva Respimat är det enda godkända inhalations LAMA för behandling av astma.

TLV:s diskussion

Tilläggsbehandling med LAMA rekommenderas vid okontrollerad astma trots underhållsbehandling med en kombination av en LABA och en ICS (se avsnitt 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer).

Enerzair Breezhaler är det första läkemedlet med en trippelkombination av LABA/LAMA/ICS godkänd för behandling av astma. Tillgängliga behandlingsalternativ godkända för behandling av patientgruppen som är aktuell för behandling med Enerzair Breezhaler består av tillägg av en LAMA till en fast kombination av LABA och ICS .

TLV:s praxis avseende fasta kombinationer av LABA och ICS är att inhalationssprayer och inhalationspulver, samt låg-, medel- och högdospreparat, bör jämföras var för sig (se exempelvis diarienummer 2166/2016, 3411/2018 och 1539/2018). Relevant jämförelsealternativ utgörs av den produkt som har den lägsta dygnskostnaden inom respektive dosgrupp.

⁷ Socialstyrelsens rekommendationer utgår från en skala 1–10, där 1 har störst angelägenhetsgrad och 10 lägst.

⁸ Med hjälp av TLA kan man skapa ett laminärt flöde av ren, filtrerad luft vid sängens huvudända vilket minskar mängden luftburna allergen och andra irriterande partiklar i andningszonen under nattsömn.

Energair Breezhaler marknadsförs som inhalationspulver i styrkan 114/46/136 µg. Denna styrka motsvarar högdos mometasonfuroat. Ett flertal LABA och ICS-kombinationspreparat godkända för astma, med beredningsformen inhalationspulver i högdos, finns på marknaden. Salfumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg är det kombinationspreparat med LABA/ICS i högdos som har lägst dygnskostnad.

Spiriva Respimat är det enda godkända inhalations LAMA för behandling av astma.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att en kombinationsbehandling med Salfumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg och Spiriva Respimat utgör relevant jämförelsealternativ till Energair Breezhaler.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

EMA:s godkännande av Energair Breezhaler baseras på en pivotal studie; IRIDIUM [4]. I tillägg till IRIDIUM har företaget vid ansökan till TLV redovisat ytterligare en klinisk studie, ARGON [5], där Energair Breezhaler (indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat) jämförs mot det relevanta jämförelsealternativet; Salfumix Easyhaler (salmeterol/ flutikason) i styrkan 50/500 µg i kombination med Spiriva Respimat (tiotropium). Energair Breezhaler användes i studierna utan elektronisk sensor. IRIDIUM och ARGON sammanfattas i *Tabell 1*.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier [4, 5]

Studie	Studiedesign	Studiepopulation	Jämförelsealternativ	Utfall ⁹
IRIDIUM	52 veckor randomiserad fas II-studie Dubbelblindad	Vuxna patienter med okontrollerad astma trots kombinationsbehandling med LABA/ICS i medel eller högdos 3092 patienter; 617-620 patienter i varje behandlingsarm	indakaterol/mometasonfuroat, 125/260 µg o.d. salmeterol/flutikason, 50/500 µg b.i.d.	Bättre än jmf. alt. avseende FEV1 (primärt utfallsmått) Ej bättre än jmf. alt. avseende ACQ-7 (viktigaste sekundära utfallsmåttet) Bättre än jmf. alt. avseende PEF, morgon och kväll (sekundärt utfallsmått) Bättre än jmf. alt. avseende frekvensen av exacerbationer (sekundärt utfallsmått)
ARGON	24 veckor randomiserad fas III-studie Oblindad (open-label)	Vuxna patienter med okontrollerad astma trots kombinationsbehandling med LABA/ICS i medel eller högdos 1425 patienter;	salmeterol/flutikason, 50/500 µg b.i.d. + tiotropium, 2x2,5 µg o.d.	Ej sämre än jmf. alt. avseende AQLQ (primärt utfallsmått) Bättre än jmf. alt. avseende ACQ-7 och FEV1 (sekundära utfallsmått)

⁹ Behandlingseffekten av indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat i två olika styrkor, 114/46/68 µg och 114/46/136 µg, har utvärderats i de kliniska studierna IRIDIUM och ARGON. Indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat i styrkan 114/46/68 µg är dock inte ett godkänt läkemedel. I tabellen presenteras därför enbart de studieresultat som gäller styrkan 114/46/136 µg, det vill säga Energair Breezhaler.

		474-476 patienter i varje behandlingsarm		<p>Bättre än jmf. alt. avseende PEF, morgon och kväll (explorativt utfallsmått)</p> <p>Jämförbar med jmf. alt. avseende frekvensen av exacerbationer av medel eller svår svårighetsgrad (explorativt utfallsmått)</p>
--	--	--	--	---

o.d. en gång dagligen (*once a day*); b.i.d. två gånger dagligen (*twice a day*); FEV₁, forcerad expiratorisk volym under utandningens första sekund; PEF, högsta utandningsflödet man kan åstadkomma (*Peak Expiratory Flow*); AQLQ, astma och livskvalitetfrågeformulär (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); ACQ-7, astmakontroll frågeformulär (*Asthma Control Questionnaire*).

Metod

IRIDIUM

IRIDIUM var en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie på 52 veckor, där behandlingseffekten av indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat 114/46/68 µg en gång dagligen (n=620) och 114/46/136 µg en gång dagligen (n=619) jämfördes med behandlingseffekten av indakaterol/mometasonfuroat 125/127,5 µg en gång dagligen (n=617) och 125/260 µg en gång dagligen (n=618). Indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat användes i studien utan elektronisk sensor. I en tredje studiearm med aktiv kontroll deltog patienter som fick salmeterol/flutikason 50/500 µg två gånger dagligen (n=618). Alla patienter hade symptomatisk astma (ACQ-7 index¹⁰ på 1,5 poäng eller högre) trots underhållsbehandling med en kombination av LABA och ICS i medel eller högdos. Samtliga patienter i IRIDIUM hade under det senaste året haft astmaexacerbationer som krävt sjukvård¹¹ och behandling med systemiska kortikosteroider.

Det primära syftet med studien var att visa att behandling med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat var bättre (*superiority*) än behandling med enbart indakaterol/mometasonfuroat med avseende på förbättring från baslinjen i dalvärdet för FEV₁¹² uppmätt vecka 26.

Det viktigaste sekundära utfallsmåttet i studien (*key secondary outcome*) var förbättring från baslinjen av ACQ-7 index uppmätt vecka 26. Det viktigaste sekundära effektmåttet analyserades för att, liksom det primära effektmåttet, visa att behandling med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat var bättre (*superiority*) än behandling med enbart indakaterol/mometasonfuroat. Andra viktiga sekundära utfallsmått i studien var förändring i PEF¹³ (morgon och kväll) från baslinjen fram till vecka 52, samt minskning av antalet astmaexacerbationer per år.

ARGON

ARGON var en randomiserad, oblandad (open-label), fas III-studie på 24 veckor där indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat 114/46/68 µg en gång dagligen (n=474) och 114/46/136 µg en gång dagligen (n=476) jämfördes med behandling med salmeterol/flutikason 50/500 µg två gånger dagligen i kombination med tiotropium 5 µg en gång dagligen

¹⁰ ACQ-7, astmakontroll frågeformulär (*Asthma Control Questionnaire*), är ett frågeformulär som besvaras av patienten. Svaren ges på en sjugradig skala från 0-6 där 0 representerar inga besvär. Ett index på 1,5 poäng eller högre betyder att astman är dåligt kontrollerad.

¹¹ Med sjukvård menades läkarvård, akutvård eller sjukhusinläggning.

¹² FEV₁, forcerad expiratorisk volym under utandningens första sekund, det vill säga forcerad utandning (i L eller mL) på en sekund. Dalvärde betyder att FEV₁ uppmäts strax före administrering av nästa dos.

¹³ PEF, *Peak Expiratory Flow*, det högsta utandningsflödet man kan åstadkomma (uttrycks i L/min, ibland L/sek).

(n=475). Indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat användes i studien utan elektronisk sensor. Alla patienter hade symtomatisk astma (ACQ-7 index på 1,5 poäng eller högre) trots underhållsbehandling med en kombination av LABA och ICS i medelhög eller högdos. Samtliga patienter i ARGON hade under det senaste året haft astmaexacerbationer som krävt sjukvård och behandling med systemiska kortikosteroider.

Det primära syftet med studien var att visa att indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat inte var sämre (*non-inferiority*) än salmeterol/flutikasonpropionat i kombination med tiotropium med avseende på AQLQ-poäng¹⁴ uppmätt vecka 24.

Viktiga sekundära utfallsmått i studien var förändringen från baslinjen i ACQ-7 samt i dalvärdet för FEV₁, båda uppmätta vecka 24. Viktiga explorativa utfallsmått i studien var förändringen i PEF (morgon och kväll) från baslinjen fram till vecka 24, samt minskning av antalet astmaexacerbationer av medel till svår svårighetsgrad från baslinjen.

Resultat

Energair Breezhaler i styrkan 114/46/68 µg (motsvarar en medeldos mometasonfuroat) är inte ett godkänt läkemedel. Nedan beskrivs därför enbart de studieresultat som gäller för styrkan 114/46/136 µg (motsvarar en högdos mometasonfuroat).

IRIDIUM

Totalt inkluderades 3 092 patienter i IRIDIUM. Patienterna som inkluderades hade en genomsnittsalder på 52,2 år, 38 procent var män. Genomsnittligt FEV₁ vid screeningen var 54,8 procent av normalvärdet, och förbättrades i snitt med 27,7 procent efter reversibilitetstest¹⁵. Genomsnittligt ACQ-7 index vid screeningen var 2,5 poäng. 2 747 patienter (88,8 procent) fullföljde behandlingsperioden på 52 veckor.

Studiens primära slutpunkt uppnåddes. Behandling med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat ledde till statistiskt signifikanta förbättringar från baslinjen av dalvärdet för FEV₁ uppmätt vecka 26 i jämförelse med indakaterol/mometasonfuroat (en förbättring på 320 mL jämfört med 255 mL; *superiority* $p < 0,001$) och i jämförelse med salmeterol/flutikason (en förbättring på 320 mL jämfört med 201 mL; *superiority* $p < 0,001$). Dessa signifikanta skillnader kvarstod under hela studieperioden på 52 veckor.

Alla tre behandlingsgrupper uppvisade förbättringar från baslinjen avseende ACQ-7 index uppmätt vecka 26, dock sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna. De förbättringar från baslinjen avseende ACQ-7 index som sågs för samtliga behandlingsgrupper vecka 26 kvarstod under hela studieperioden på 52 veckor.

Förändringen från baslinjen i PEF (morgon och kväll) fram till vecka 52 var signifikant större med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat än med indakaterol/mometasonfuroat och salmeterol/flutikason ($p < 0,001$ för samtliga jämförelser).

Behandling med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat resulterade i ett lägre antal astmaexacerbationer per år i jämförelse med indakaterol/mometasonfuroat (0,74 jämfört med 0,93; $p = 0,016$), och i jämförelse med salmeterol/flutikason (0,74 jämfört med 1,23; $p < 0,001$).

ARGON

Totalt inkluderades 1 426 patienter i ARGON. Patienterna som inkluderades hade en genomsnittsalder på 52,5 år, 36,7 procent var män. Genomsnittligt FEV₁ vid screeningen var 62,9

¹⁴ AQLQ, astma och livskvalitetfrågeformulär (*Asthma Quality of Life Questionnaire*), är ett frågeformulär som besvaras av patienten. AQLQ täcker fyra olika domäner; astmasymptom, emotionella problem förorsakade av astma, aktiviteter begränsade av astma, och symtomprovocerande stimuli (*environmental stimuli*). Svaren ges på en sjugradig skala från 1-7, där högre poäng indikerar bättre livskvalitet.

¹⁵ I detta test undersöker man om det föreligger obstruktivitet som är reversibel (minskar) efter tillförsel av bronkvidgande medel (kortverkande beta-2-stimulerare, SABA). En ökning av FEV₁ med mer än 12 procent (dock minst 200 mL) från utgångsvärdet tolkas som en signifikant reversibilitet.

procent av normalvärdet, och förbättrades i snitt med 28,1 procent efter reversibilitetstest. Genomsnittligt ACQ-7 index vid screeningen var 2,6 poäng. 1 360 patienter (95,4 procent) fullföljde behandlingsperioden på 24 veckor.

Studiens resultat bekräftade att indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat inte har sämre effekt än salmeterol/flutikason kombinerat med tiotropium med avseende på förbättring från baslinjen avseende AQLQ-poäng uppmätt vecka 24 (0,827 poäng jämfört med 0,753 poäng; *non-inferiority* $p < 0,001$). Därmed uppnåddes studiens primära slutpunkt.

Förbättringarna som observerades vecka 24 i ACQ-7 index relativt till baslinjen var större med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat jämfört med salmeterol/flutikason kombinerat med tiotropium (-1,172 poäng jämfört med -1,048 poäng; $p = 0,004$).

Behandling med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat resulterade i en signifikant större förbättring av dalvärdet för FEV₁ uppmätt vecka 24 relativt till baslinjen än behandling med salmeterol/flutikason kombinerat med tiotropium (en förbättring på 334 mL jämfört med 238 mL; $p < 0,001$).

Förändringen i PEF (morgon och kväll) från baslinjen fram till vecka 24 var signifikant större med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat än med salmeterol/flutikason kombinerat med tiotropium ($p < 0,001$ för samtliga jämförelser).

Frekvensen av exacerbationer av medel eller svår svårighetsgrad skiljde sig inte åt mellan behandlingsarmarna (0,51 jämfört med 0,58 astmaexacerbationer per år för indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat respektive salmeterol/flutikason kombinerat med tiotropium; $p = 0,414$).

Biverkningar som rapporterats i de kliniska studierna

IRIDIUM

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i IRIDIUM hos patienter som behandlats med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat i högdos var astmaexacerbation (56,1 procent), nasofaryngit (11,7 procent), bronkit (8,8 procent), övre luftvägsinfektion (5,9 procent) samt huvudvärk (4,0 procent). Biverkningarna var i allmänhet jämförbara med det som observerats hos patienter som behandlas med indakaterol/mometasonfuroat eller salmeterol/flutikason.

Förekomsten av allvarliga biverkningar var låg och jämförbar mellan behandlingsarmarna. De vanligaste allvarliga biverkningarna i IRIDIUM var astmaexacerbation, gallsten, lunginflammation, nedre luftvägsinfektion och lungemboli.

ARGON

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i ARGON hos patienter som behandlats med indakaterol/glykopyrrolonium/mometasonfuroat i högdos var astmaexacerbation (24,2 procent), nasofaryngit (7,1 procent), bronkit (4,6 procent), faryngit (3,6 procent), huvudvärk (3,2 procent) samt övre luftvägsinfektion (2,1 procent). Biverkningarna var i allmänhet jämförbara mellan behandlingsarmarna.

Förekomsten av allvarliga biverkningar var låg och jämförbar mellan behandlingsarmarna. De vanligaste allvarliga biverkningarna i ARGON var astmaexacerbation och lunginflammation.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén

De vanligaste biverkningarna över 52 veckor var astmaexacerbation (42,8 procent), nasofaryngit (10,9 procent), övre luftvägsinfektion (5,6 procent) samt huvudvärk (4,2 procent).

TLV:s diskussion

Det kliniska studieunderlaget visar att indakaterol/glykopyrtronium/mometasonfuroat är mer effektivt (*superior*) än både indakaterol/mometasonfuroat och salmeterol/flutikason i motsvarande ICS doser, med avseende på bland annat lungfunktion och astmakontroll inklusive astmaexacerbationer.

Vidare visar studieunderlaget att behandlingseffekten av indakaterol/glykopyrtronium/mometasonfuroat i styrkan 114/46/136 µg en gång dagligen inte är sämre (*non-inferior*) än behandlingseffekten av salmeterol/flutikason i styrkan 50/500 µg två gånger per dag i kombination med tiotropium, 5 µg en gång dagligen, med avseende på livskvalitet, lungfunktion, astmakontroll, inklusive astmaexacerbationer. Mot bakgrund av att studieresultaten visar att indakaterol/glykopyrtronium/mometasonfuroat inte är sämre än salmeterol/flutikason i kombination med tiotropium, utgår TLV från att effekten är jämförbar.

Säkerhetsprofilen var i de kliniska studierna i allmänhet jämförbar mellan behandlingsarmarna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) bedömde att Enerzair Breezhaler var effektivt när det gällde att förbättra lungfunktionen och symtomen på astma. Förbättringen av FEV₁ med Enerzair Breezhaler bedömdes blygsam men ansågs kliniskt relevant. EMA noterade även att det inte fanns några större säkerhetsproblem med Enerzair Breezhaler, då biverkningarna liknade dem av andra inhalerade läkemedel som används mot astma.

Enerzair Breezhaler marknadsförs med eller utan en elektronisk sensor vilken kan användas tillsammans med läkemedlet (se avsnitt 1.2 *Läkemedlet*). Syftet med sensorn är, enligt företaget, att underlätta patientens följsamhet till behandlingen.

Sensorn registrerar när patienten har tagit sitt läkemedel men registrerar inte om patienten har erhållit korrekt dos av läkemedlet. Användningsdata förs automatiskt över till en mobilapplikation (Propeller-appen) som installeras av patienten i en smarttelefon eller annan passande mobilenhet.

Mobilapplikationen skapar månadsöversikter med patientens inhalationshistorik. Patienten kan i samband med sitt vanliga uppföljningsbesök själv välja att dela denna data med sin vårdgivare istället för att beskriva sin läkemedelsanvändning utifrån sin minnesbild. Att dela denna objektiva data om läkemedelsanvändning med vårdgivaren skulle kunna underlätta beslut om behandlingsstrategi för patienten.

I appen kan patienten aktivera påminnelser i form av ljudsignaler och push-aviseringar när det är dags att ta en dos. Inhalationspåminnelser skulle kunna bidra till bättre följsamhet till behandling och därmed till en bättre symptomkontroll. Bättre följsamhet och bättre symptomkontroll skulle eventuellt kunna leda till ett mindre antal vårdbesök och till ett lägre behov av vidbehovsmedicinering.

Enerzair breezhaler användes utan elektronisk sensor i de kliniska studierna. Sensorns och applikationens potentiella fördelar har inte utvärderats. Företaget har inte heller kommit in med underlag som styrker dessa eventuella fördelar.

Då eventuella fördelar med sensorn och applikationen inte kvantifieras i företagets underlag kan TLV inte utvärdera deras nytta.

<p>TLV:s bedömning: Utifrån resultat i de kliniska studier bedömer TLV att den kliniska effekten och säkerhetsprofilen av Enerzair Breezhaler (indakaterol/glykopyrtronium/mometasonfuroat) är jämförbar med den för det relevanta jämförelsealternativet, vilket är en</p>
--

kombinationsbehandling med Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg (salmeterol/flutikason) och Spiriva Respimat (tiotropium).

TLV bedömer att underlaget företaget inkommit med är otillräckligt för att påvisa eventuella fördelar som den elektroniska sensorn och mobilapplikationen kan medföra.

2 Hälsoekonomi

Energair Breezhaler är ett inhalationsläkemedel (pulver) bestående av indakaterol (en LABA), glykopyrronium (en LAMA) och mometasonfuroat (en ICS).

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där Energair Breezhaler jämförs med en fast kombination salmeterol/flutikasonpropionat i högdos samt Spiriva Respimat (tiotropium 2,5 µg). Produkten med fast kombination av salmeterol/flutikasonpropionat i högdos med lägst pris användes som jämförelsealternativ. För att spegla en eventuell användning utanför godkänd indikation av Trimbaw och Trelegy Ellipta¹⁶, har företaget även inkluderat dessa jämförelsealternativ i sin kostnadsjämförelse i form av en känslighetsanalys. Även Aectura Breezhaler i kombination med Spiriva Respimat inkluderas som ett jämförelsealternativ i företagets kostnadsjämförelse.

TLV bedömer det relevanta jämförelsealternativet till Energair Breezhaler är en kombinationsbehandling med Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg och Spiriva Respimat (se avsnitt 1.3.2 *Jämförelsealternativ*). Vidare bedömer TLV att den kliniska effekten är jämförbar mellan Energair Breezhaler och det relevanta jämförelsealternativet (se avsnitt 1.4 *Klinisk effekt och säkerhet*). Mot bakgrund av detta baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. Kostnadsjämförelsen baseras på en läkemedelskostnad per dag för Energair Breezhaler och kombinationsbehandlingen Salflumix Easyhaler i högdos samt Spiriva Respimat.

Salflumix Easyhaler och Spiriva respimat ingår båda i läkemedelsförmånerna.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering

Rekommenderad och maximal dos för Energair Breezhaler är en inhalation av innehållet en gång per dag. Rekommenderad och maximal dos för både Salflumix Easyhaler och Spiriva Respimat är två inhalationer per dag.

2.1.2 Kostnadsjämförelse

Energair Breezhaler finns i tre förpackningar: 30 doser med sensor, 30 doser och 90 doser utan sensor. Alla förpackningar är i samma styrka (114 µg/46 µg/136 µg). Ansökt pris för Energair Breezhaler är 614,19 kronor AUP för en förpackning om 30 doser (liten förpackning) och 1 750,06 kronor AUP för en förpackning om 90 doser (stor förpackning). Förpackningen med sensorn kostar lika mycket som förpackningen utan sensorn (båda innehåller 30 doser). Det motsvarar en läkemedelskostnad på 20,47 kronor eller 19,45 kronor per dag beroende på förpackningsstorlek.

I TLV:s kostnadsjämförelse har den produkt med lägst pris per dygn använts som jämförelsealternativ. Nedan redovisas läkemedelskostnaden per dag för jämförelsealternativet Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg och Spiriva Respimat. För flera produkter i kostnadsjämförelsen finns det fler än en förpackningsstorlek. Beräkningarna presenteras som kostnad per dag baserat på en månads (Tabell 2) och tre månaders (Tabell 3) förbrukning av läkemedlet beroende på förpackningsstorleken. En månads förbrukning motsvarar 30 doser av Energair Breezhaler och 60 doser av jämförelsealternativet. Tre månaders förbrukning motsvarar 90 doser av Energair Breezhaler och 180 doser av jämförelsealternativet.

¹⁶ Trimbaw (formeterol/glykopyrronium/beklometasondipropionat) och Trelegy Ellipta (vilanterol/umeklidinium/flutikasonfuroat) är såsom Energair Breezhaler trippelkombinationer av LABA/LAMA/ICS. Dessa är däremot endast godkända för behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Tabell 2 Resultat TLV:s kostnadsjämförelse, en månads behandling (liten förpackning)

Produkt	Styrka	Förp. stl.	Kostnad per förpackning (AUP)	Kostnad per dos (AUP)	Antal dos per dag	Kostnad per dag
Energair Breezhaler*	114 µg/ 46 µg/ 136 µg	30	614,19 kr	20,47 kr	1	20,47 kr
Salflumix Easyhaler + Spiriva Respimat**	50 µg/ 500 µg + 2,5 µg	60	698,31 kr (353,27 kr + 345,04 kr)	11,64 kr	2	23,28 kr

* Indakaterol/ glykopyrronium/ mometasonfuroat

** Salmeterol/ flutikason + tiotropium

Tabell 3 Resultat TLV:s kostnadsjämförelse, tre månaders behandling (stor förpackning)

Produkt	Styrka	Förp. stl.	Kostnad per förpackning (AUP)	Kostnad per dos (AUP)	Antal dos per dag	Kostnad per dag
Energair Breezhaler*	114 µg/ 46 µg/ 136 µg	90	1 750,06 kr	19,45 kr	1	19,45 kr
Salflumix Easyhaler + Spiriva Respimat**	50 µg/ 500 µg + 2,5 µg	180	1 910,65 kr (967,82 kr + 942,83 kr)	9,90 kr	2	21,23 kr

* Indakaterol/ glykopyrronium/ mometasonfuroat

** Salmeterol/ flutikason + tiotropium

Kostnaden för Energair Breezhaler 30 doser med och utan sensor är 20,47 kronor per dag, vilket ska jämföras med en kostnad per dag för Salflumix Easyhaler och Spiriva Respimat på 23,28 kronor.

Kostnaden för Energair Breezhaler 90 doser är 19,45 kronor och jämförs med en kostnad per dag för Salflumix Easyhaler och Spiriva Respimat på 21,23 kronor.

Kostnadsjämförelsen visar att den totala läkemedelskostnaden för Energair Breezhaler är lägre än kombinationsbehandlingen av Salflumix Easyhaler och Spiriva Respimat för alla förpackningar.

TLV:s diskussion

Enligt företaget medför sensorn och applikationen inga ytterligare kostnader eftersom båda förpackningar (med och utan sensor) kostar lika mycket, och applikationen är kostnadsfri att ladda ner och använda.

Vidare tillkommer inga kostnader för vården för att ta del av och hantera informationen som samlas in genom sensorn och applikationen. Detta eftersom ingen automatisk överföring till sjukvården genom någon teknisk plattform eller molntjänst sker (se avsnitt 1.2 *Läkemedel*). Eventuell överföring mellan patient och sjukvård sker endast om patienten tar med sin mobilhet till vården, mejlar informationen eller skriver ut den och tar med den till vården.

Inga ytterligare vårdresurser förväntas behövas för att instruera patienten avseende Energair Breezhaler med sensor utöver det som behövs när patienten får en ny inhalator utskrivna.

2.1.3 Osäkerhet i resultatet

TLV bedömer att det finns en osäkerhet kring om applikationen fortsättningsvis kommer att vara kostnadsfri även i framtiden, vilket kan innebära högre kostnad för användning av Energair Breezhaler med sensor. Företaget kan dessutom i framtiden utveckla en molntjänst, eller annan teknisk plattform för delning av data mellan patienten och vården, vilket kan leda till ett ökat behov av vårdresurser. Företaget har informerat TLV om att sådan tjänst inte är avtalad med Propeller Health¹⁷, och är således inget som kommer att bli aktuellt de kommande åren.

¹⁷ Rättigheterna till Propeller-sensorn och Propeller-appen ägs av Propeller Health.

Eftersom sensorn är ett tillval och inte är nödvändig för att patienten ska kunna använda inhalatorn har TLV inte heller beaktat eventuella framtida kostnader i nuvarande ansökan.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Enerzair Breezhaler och det relevanta jämförelsealternativet, vilket är en kombinationsbehandling med Salfumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg och Spiriva Respimat. Mot bakgrund av detta har utgångspunkt för TLV:s hälsoekonomiska bedömning varit en kostnadsjämförelse mellan Enerzair Breezhaler och kombinationsbehandlingen Salfumix Easyhaler och Spiriva Respimat.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Enerzair Breezhaler är lägre än jämförelsealternativet för samtliga förpackningar.

TLV bedömer att inga ytterligare kostnader tillkommer vid användning av Enerzair Breezhaler med sensor jämfört med utan sensor.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Enezair Breezhaler är inte, enligt företaget, subventionerat i något land. Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 4 Företagets uppgifter om internationella priser och subventionsstatus för Enerzair Breezhaler

Country	Strength	Pack Size	Commercial Status	Pharmacy Purchase Price/Pack	Currency
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

4 Regler

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen - att den som har det största

behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5 Synpunkter från externa parter

5.1 Synpunkter från regionerna

Regionerna lyfter att de har en farhåga för att företaget ändrar förutsättningarna för produkten. Exempelvis att företaget utvecklar en molntjänst, eller annan teknisk plattform för delning av data mellan patienten och vården. Farhågan rör både ökade kostnader och juridiskt ansvar för personuppgiftshantering för regionerna. Regionerna har föreslagit att TLV ska koppla in medicintekniska produktrådet (MTP-rådet).

6 Sammanvägning

Energair Breezhaler, som innehåller de verksamma substanserna indakaterol, glykopyrronium och mometasonfuroat, är den första trippelkombinationen av LABA/LAMA/ICS godkänd för behandling av astma. Läkemedlet är avsett för vuxna vars astma inte kontrolleras tillräckligt trots underhållsbehandling med en kombination av inhalerade långverkande beta-2-agonister (LABA) och inhalationskortikosteroider (ICS) i högdos. Läkemedlet används för underhållsbehandling.

Energair Breezhaler marknadsförs i tre förpackningar, varav en innehåller en elektronisk sensor. Denna sensor kan användas tillsammans med läkemedlet, men är ett tillval och är inte nödvändig för att patienten ska kunna använda inhalatorn och ta läkemedlet. Syftet med sensorn är, enligt företaget, att underlätta patientens följsamhet till behandlingen.

Sensorn registrerar när patienten har tagit sitt läkemedel men registrerar inte om patienten har erhållit korrekt dos av läkemedlet. Användningsdata förs automatiskt över till en mobilapplikation som installeras av patienten i en smarttelefon eller annan passande mobilenhet. Mobilapplikationen skapar månadsöversikter med patientens inhalationshistorik. I appen kan patienten aktivera påminnelser när det är dags att ta en dos. Nedladdning och användning av mobilapplikationen är, enligt företaget, kostnadsfri.

Tillgängliga behandlingsalternativ godkända för behandling av patientgruppen som är aktuell för behandling med Energair Breezhaler består av tillägg av en LAMA till en fast kombination av LABA och ICS. Spiriva Respimat, som innehåller den verksamma substansen tiotropium, är det enda godkända inhalations LAMA för behandling av astma.

Ett flertal LABA och ICS-kombinationspreparat godkända för astma, finns på marknaden. TLV:s praxis avseende fasta kombinationer av LABA och ICS är att inhalationssprayer och inhalationspulver, samt låg-, medel- och högdospreparat, bör jämföras var för sig. Relevant jämförelsealternativ utgörs av den produkt som har den lägsta dygnskostnaden inom respektive grupp. Salfumix Easyhaler, som innehåller salmeterol och flutikason i styrkan 50/500 µg, är

det kombinationspreparat med LABA/ICS i högdos och beredningsformen inhalationspulver som har lägst dygnskostnad.

TLV bedömer att en kombinationsbehandling med Salflumix Easyhaler i styrkan 50/500 µg och Spiriva Respimat utgör relevant jämförelsealternativ till Enerzair Breezhaler.

TLV bedömer att den kliniska effekten och säkerhetsprofilen av Enerzair Breezhaler (indakaterol/glykopyrronium/mometasonfuroat) är jämförbar med den för det relevanta jämförelsealternativet. Mot bakgrund av detta har TLV:s hälsoekonomiska bedömning baserats på en kostnadsjämförelse mellan Enerzair Breezhaler och kombinationsbehandlingen Salflumix Easyhaler och Spiriva Respimat.

Enerzair Breezhaler användes utan elektronisk sensor i de kliniska studierna. Sensorns och applikationens potentiella fördelar har inte utvärderats i de kliniska studierna. Företaget har inte heller kommit in med något underlag som styrker dessa eventuella fördelar. Då eventuella fördelar med sensorn och applikationen inte kvantifierats i företagets underlag kan TLV inte utvärdera deras nytta.

TLV bedömer att inga ytterligare kostnader tillkommer vid användning av Enerzair Breezhaler med elektronisk sensor jämfört med utan sensor.

TLV bedömer att det finns en osäkerhet gällande eventuella framtida vårdkostnader kopplade till användning av den elektroniska sensorn, men eftersom sensorn är ett tillval och är inte nödvändig för att patienten ska kunna använda inhalatorn har TLV inte beaktat dessa eventuella framtida kostnader i nuvarande ansökan.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Enerzair Breezhaler är lägre än jämförelsealternativet för samtliga förpackningar. TLV bedömer därför att kostnaden är rimlig, förutsatt att det inte sker några förändringar i kostnaderna. Ändrade förhållanden, exempelvis att det efter beslutstillfället har tillkommit ytterligare kostnader för användning, kan ge TLV anledning att på eget initiativ ompröva ett tidigare beslut om pris och subvention, i syfte att säkerställa att kostnaden för läkemedlets användning är rimlig.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Enerzair Breezhaler är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

7 Referenser

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL - Stöd för styrning och ledning," vol. ISBN 978-91-7555-443-3, 2018.
- [2] Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling vid astma - behandlingsrekommendation," *Information från Läkemedelsverket*, vol. 3, 2015.
- [3] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer - Utvärdering 2018; Vård vid astma och kol, indikatorer och underlag för bedömningar," 2018.
- [4] H. A. M. Kerstjens, J. Maspero, K. R. Chapman, R. N. van Zyl-Smit, M. Hosoe, A. M. Tanase, *et al.*, "Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study," *Lancet Respir Med*, vol. 8, pp. 1000-1012, Oct 2020.
- [5] C. Gessner, O. Kornmann, J. Maspero, R. van Zyl-Smit, M. Krüll, A. Salina, *et al.*, "Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON)," *Respir Med*, vol. 170, p. 106021, Aug-Sep 2020.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

