

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Trixeo Aerosphere

(formoterol/glykopyrronium/budesonid)

Utvärderad indikation

Underhållsbehandling av vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte är adekvat behandlade med en kombination av en inhalerad kortikosteroid och en långverkande beta-2-agonist eller en kombination av en långverkande beta-2-agonist och en långverkande muskarinantagonist (för effekter på symptomkontroll och prevention av exacerbationer, se avsnitt 5.1)¹.

Förslag till beslut

Bifall

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

¹ Hänvisning till avsnitt 5.1 avser produktresumén för Trixeo Aerosphere.

Översikt

Produkten	
Varumärke	Trixeo Aerosphere
Aktiv substans	budesonid/ formoterol/glykopyrronium
ATC-kod	R03AL11
Beredningsform	Inhalationsspray, suspension
Företag	AstraZeneca AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-06-16
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Trimbow
Antal patienter i Sverige	Cirka 800 000 patienter ²
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 1,9 miljarder kronor AUP de senaste 12 månaderna ³ (TLV:s uppskattning)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Trixeo Aerosphere	5/7,2/160 mikrogram	120 doser	545,00	602,15
Trixeo Aerosphere	5/7,2/160 mikrogram	3 x 120 doser	1635,00	1713,95

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Christine Wilhelmsson (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

² 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.

³ Avser alla R03 ATC-koder

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**

- Trixeo Aerosphere är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte är adekvat behandlade med en kombination av en inhalerad kortikosteroid och en långverkande beta-2-agonist eller en kombination av en långverkande beta-2-agonist och en långverkande muskarinantagonist
- Trixeo Aerosphere är ett kombinationsläkemedel som innehåller en fast kombination av budesonid (inhalationssteroid, ICS), formoterol (långverkande beta-2-agonist, LABA) och glykopyrronium (långverkande antikolinergika, LAMA).
- TLV bedömer att Trimbow utgör relevant jämförelsealternativ till Trixeo Aerosphere. Båda läkemedlen är trippelkombinationsläkemedel innehållande samma substansklasser (ICS/LABA/LAMA) och har samma beredningsform.
- De kliniska studierna, ETHOS och KRONOS, visar att Trixeo Aerosphere signifikant minskade frekvensen av måttliga till svåra KOL-exacerbationer jämfört med dubbelkombinationsläkemedel innehållande formoterol/glykopyrronium eller formoterol/budesonid.
- TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow eftersom båda preparat är trippelkombinationer innehållande samma, väl kända, substansklasser i ekvipotenta doser. Mot bakgrund av detta är utgångspunkten för TLV:s hälsoekonomiska bedömning en kostnadsjämförelse mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Trixeo Aerosphere är densamma som för Trimbow.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för Trixeo Aerosphere är rimliga och att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedels-förmåner m.m. även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	6
1.1	Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)	6
1.2	Läkemedlet.....	6
1.3	Behandling	7
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	8
2	Hälsoekonomi	11
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
2.2	Budgetpåverkan.....	12
	Subvention och prisnivåer i andra länder	12
2.3	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	12
2.4	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	12
3	Regler och praxis	13
3.1	Den etiska plattformen	13
3.2	Författningstext m.m.	13
4	Sammanvägning	13
5	Referenser	15
	Bilagor	16
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	16

1 Medicinskt underlag

1.1 Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Läkemedelsboken och Socialstyrelsens nationella riktlinjer om Vård vid astma och KOL [1] [2].

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en långsamt tilltagande lungsjukdom som till största delen är irreversibel. Sjukdomen kännetecknas av ett ständigt nedsatt flöde i luftvägarna och orsakas av en inflammation i de små luftvägarna som med tiden leder till att elasticiteten i lungvävnaden förstörs och utbytet mellan syre och koldioxid försämras. Lungfunktionsnedsättningen ger bland annat besvär med andnöd vid ansträngning. Progressen sker ofta så långsamt att patienten omedvetet anpassar sig till den sänkta lungkapaciteten, varför sjukdomen ofta upptäcks relativt sent. I svårare fall får patienten andnöd även i vila. Riktigt svår KOL ger även andra medicinska konsekvenser, till exempel undernäring, muskelsvaghet och benskörhet samt försämrad livskvalitet och social funktion. Till sist påverkar den försämrade andningen även hjärta, njurar och blodcirkulation.

KOL har en sämre prognos än astma. Faktorer som påverkar prognosen negativt är, förutom lungfunktionsnedsättningen, upprepade exacerbationer, förekomst av kronisk andningssvikt, avmagring och andra samtidiga sjukdomar som hjärt-kärlsjukdomar. Risken att dö i förtid är stor. Den största andelen av de som drabbas röker eller har rökt.

1.2 Läkemedlet

Trixeo Aerosphere är ett kombinationsläkemedel som innehåller en fast kombination av budesonid (inhalationssteroid, ICS), formoterol (långverkande beta-2-agonist, LABA) och glykopyrronium (långverkande antikolinergika, LAMA).

1.2.1 Indikation

Trixeo Aerosphere är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte är adekvat behandlade med en kombination av en inhalerad kortikosteroid och en långverkande beta-2-agonist eller en kombination av en långverkande beta-2-agonist och en långverkande muskarinantagonist (för effekter på symptomkontroll och prevention av exacerbationer⁴, se avsnitt 5.1)⁵.

1.2.2 Verkningsmekanism

Trixeo Aerosphere innehåller budesonid, en glukokortikosteroid, och två bronkodilatorer: formoterol som är en långverkande beta-2-adrenerg agonist och glykopyrronium som är en långverkande muskarinantagonist (antikolinergika).

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende och snabbt insättande (inom timmar) antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation.

Formoterol är en selektiv beta-2-adrenoceptoragonist som efter inhalation ger en snabb och långverkande relaxation av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är dosberoende, med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation. Effekten varar i åtminstone 12 timmar efter en engångsdos.

Glykopyrronium är en långverkande muskarinantagonist, även kallad antikolinergika. De viktigaste målen för antikolinerga läkemedel är muskarinreceptorer som finns i luftvägarna. Dess

⁴ Exacerbation – akut försämring av KOL

⁵ Hänvisning till avsnitt 5.1 avser produktresumén för Trixeo Aerosphere

farmakologiska effekt i luftvägarna utgörs av hämning av M₃-receptorn på den glatta muskulaturen, vilket leder till bronkdilatation. Hämningen är kompetitiv och reversibel. Förebyggande av metylkolin- och acetylkolininducerade bronkkonstriktiva effekter var dosberoende och varade mer än 12 timmar.

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade och maximala dosen är två inhalationer två gånger dagligen (två inhalationer på morgonen och två inhalationer på kvällen).

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket kom 2015 med behandlingsrekommendationer för behandling av KOL [2, 3]. Den enskilt viktigaste åtgärden för KOL-patienter är att sluta röka. Målsättningen med behandling är att minska symtom, förbättra lungfunktion och förebygga exacerbationer. Vid farmakologisk behandling är i de flesta fall långverkande bronkdilaterare förstahandsval vid underhållsbehandling av KOL. Det finns två typer av långverkande bronkdilaterare; långverkande antikolinergika (rekommendationsgrad 3) och långverkande beta-2-agonister (rekommendationsgrad 3). Dessa bronkdilaterare kan kombineras och har visats ge förbättrad lungfunktion (FEV₁ 1) jämfört med endast antikolinergikum (i några studier även jämfört med endast beta-2-agonist) (rekommendationsgrad 4 och 7). Det finns ingen indikation för behandling med inhalationssteroider som monoterapi vid KOL och sådan behandling bör därför inte ges (rekommendationsgrad icke göra). Inhalationssteroider i exacerbationsförebyggande syfte vid KOL ges alltid i kombination med långverkande beta-2-agonist (rekommendationsgrad 4). Många KOL-patienter har behov av kortverkande bronkdilaterare vid behov för att häva akuta försämringar av andningsfunktionen.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att det relevanta jämförelsealternativet till Trixeo Aerosphere är Trimbow då det är den produkt inom ICS/LABA/LAMA-gruppen som har lägst pris och som, liksom Trixeo Aerosphere, är en inhalationsspray (pMDI⁶).

TLV:s diskussion

Sedan 2017 ingår två trippelkombinationsläkemedel för behandling av KOL i läkemedelsförmånerna, Trimbow och Trelegy Ellipta. Av dessa är Trimbow det behandlingsalternativ som har lägst pris. Trimbow innehåller samma substansklasser (ICS, LABA och LAMA) som Trixeo Aerosphere, där två av dem är desamma i båda preparat; formoterol (LABA) och glykopyrroonium (LAMA). Den tredje substansen, beklometason respektive budesonid, skiljer sig åt mellan Trimbow och Trixeo Aerosphere men de tillhör samma substansklass (ICS) och dosen av båda substanser i respektive preparat klassas som medeldos [4]. Utöver detta har preparaten samma beredningsform (sprayinhalator med extrafina partiklar).

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att Trimbow utgör relevant jämförelsealternativ till Trixeo Aerosphere. Båda läkemedlen är trippelkombinationsläkemedel innehållande samma substansklasser (ICS, LABA/LAMA) och har samma beredningsform.

⁶ Pressurized Metered Dose Inhaler

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

EMA:s godkännande av Trixeo baseras på två pivotala studier; ETHOS och KRONOS [5, 6].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ETHOS (Rabe 2020)	52 veckors multicenter, kontrollerad och randomiserad, dubbel-blind, parallellgruppsstudie	for/gly/bud ^a 9,6/14,4/320 ug for/gly ^b 14,9/9,6 ug for/gly/bud 9,6/14,4/160 ug for/bud ^c 320/9,6 ug	N = ca 8000	For/gly/bud minskade signifikant antalet måttliga till svåra exacerbationer per år med 25 % (95 % KI: 0,69 till 0,83; p<0,0001) jämfört med for/gly och med 14 % (95 % KI: 0,79 till 0,95; p=0,002) jämfört med for/bud.
KRONOS (Ferguson 2018)	24 veckors multicenter, kontrollerad och randomiserad, dubbel-blind, parallellgruppsstudie.	for/gly/bud 9,6/14,4/320 ug for/gly 9,6/14,9 ug for/bud 9,6/320 ug for/bud PDI ^d 12/400 ug	N = 1902	Vecka 24 hade patienter i for/gly/bud -gruppen signifikant förbättrad FEV1 AUC ₀₋₄ jämfört med for/bud-gruppen (116 mL, 95% KI 80 till 152; p<0,0001). Jämfört med for/gly-gruppen sågs en icke-signifikant förbättring jämfört med baslinjen för FEV1 innan administrering jämfört med for/gly (13 mL, -9 to 36 mL; p=0,2375).

^aformoterol/glykopyrronium/budesonid pMDI (Trixeo Aerosphere)

^bformoterol/glykopyrronium MDI

^cformoterol/budesonid MDI

^dformoterol/budesonid pulverinhalator

Metod

Studierna ETHOS och KRONOS var båda dubbelblindade multicenterstudier. Patienterna var mellan 40 och 80 år och symtomatiska med ett genomsnittligt CAT-värde⁷ ≥10 under tiden de dagligen stod på två eller fler underhållsbehandlingar under minst 6 veckor före screening.

I studien ETHOS jämfördes Trixeo Aerosphere med två olika fasta dubbelkombinationer⁸ med två inhalationer två gånger dagligen. Patienterna hade måttlig till mycket svår KOL (FEV₁ ≥25 % till <65 % av förväntat värde efter bronkdilatation) samt krav på anamnes på en eller flera måttliga till svåra KOL-exacerbationer under året före screening. Det primära effektmåttet var andelen måttliga eller svåra KOL-exacerbationer vid behandling enligt protokollet med Trixeo Aerosphere jämfört med dubbelkombinationerna.

Studien KRONOS jämförde två inhalationer två gånger dagligen av Trixeo Aerosphere med samma dubbelkombinationer som i ETHOS. Patienterna hade måttlig till mycket svår KOL (FEV₁ ≥25 % till <80 % av förväntat värde efter bronkdilatation) men utan krav på KOL-exacerbationer under det senaste året. De primära effektmåtten i KRONOS-studien var arean under kurvan från 0-4 timmar för FEV₁ (FEV₁ AUC₀₋₄) och förändring från baslinjen av lägsta FEV₁ på morgonen före dosering, under 24 veckor för Trixeo Aerosphere jämfört med dubbelbehandlingarna.

⁷ Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test

⁸ Formoterol/glykopyrronium och formoterol/budesonid

Resultat

Måttliga eller svåra exacerbationer:

I den 52 veckor långa ETHOS-studien minskade Trixeo Aerosphere (160 mikrogram budesonid) signifikant antalet måttliga till svåra exacerbationer per år med 25 % jämfört med formoterol/glykopyrrolonium MDI (frekvens 0,75; 95 % KI, 0,69 till 0,83; $p < 0,001$) och med 14 % jämfört med formoterol/budesonid MDI (frekvens 0,86; 95 % KI, 0,79 till 0,95; $p = 0,002$) vid behandling enligt protokoll.

Fördelarna som observerades avseende årlig frekvens av måttliga till svåra KOL-exacerbationer⁹ under 24 veckor i KRONOS överensstämde i allmänhet med dem som observerades i ETHOS. Förbättringar jämfört med formoterol/glykopyrrolonium MDI var statistiskt signifikanta.

Svåra exacerbationer (som resulterade i hospitalisering eller död):

I ETHOS-studien minskade Trixeo Aerosphere numeriskt antalet svåra exacerbationer per år med 16 % (95 % KI: -3, 31; $p = 0,0944$) jämfört med formoterol/glykopyrrolonium MDI (frekvens; 0,13 mot 0,15 händelser per patientår) vid behandling enligt protokoll, och minskade signifikant antalet svåra exacerbationer per år med 20 % (95 % KI: 3, 34; $p = 0,0221$) jämfört med formoterol/budesonid MDI (frekvens; 0,13 mot 0,16 händelser per patientår) vid behandling enligt protokoll.

Lungfunktion

I ETHOS- och KRONOS-studierna förbättrade Trixeo Aerosphere lungfunktionen (FEV₁) jämfört med formoterol/glykopyrrolonium MDI och formoterol/budesonid MDI vid behandling enligt protokoll. Effekten kvarstod under 24 veckors behandlingsperiod i båda studierna och under 52 veckor i ETHOS.

Biverkningar

Säkerhetsprofilen kännetecknas av antikolinerga och beta-2-adrenerga klasseffekter och klasseeffekter av kortikosteroider som är relaterade till de enskilda komponenterna i kombinationen. De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter som fick detta läkemedel var pneumoni (4,6 %), huvudvärk (2,7 %) och urinvägsinfektion (2,7 %).

TLV:s bedömning: De kliniska studierna, ETHOS och KRONOS, visar att Trixeo signifikant minskade frekvensen av måttliga till svåra KOL-exacerbationer jämfört med dubbelkombinationsläkemedel innehållande formoterol/glykopyrrolonium eller formoterol/budesonid.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har i sin ansökan inkommit med en nätverksmetaanalys (NMA) [7] för att påvisa att Trixeo Aerosphere har jämförbara resultat med andra trippelkombinationer¹⁰ avseende exacerbationer, lungfunktion, symtomkontroll (TDI¹¹) och livskvalitet (HRQoL). Analysen inkluderar 18 randomiserade studier på patienter med måttlig till svår KOL. Resultaten i NMA:n visar att det inte är någon statistiskt signifikant skillnad mellan Trixeo Aerosphere och de trippelkombinationer som jämförts i analysen avseende de ovan nämnda effektmåtten.

TLV:s diskussion

Företaget antar jämförbar effekt med andra trippelkombinationsläkemedel baserat på indirekta jämförelser i form av en nätverksmetaanalys. Resultaten i analysen visar på jämförbar effekt mellan Trixeo Aerosphere och andra trippelkombinationsläkemedel, däribland

⁹ Sekundärt effektmått i KRONOS

¹⁰ Både fasta trippelkombinationer (Fixed Dose Combination, FDC) och öppna trippelkombinationer

¹¹ Transitional Dyspnea Index, intervju-baserad bedömning av förändring av dyspné (andningsbesvär i form av andfäddhet eller andnöd)

Trimbow. Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med stor osäkerhet. Trots detta delar TLV företagets bedömning om jämförbar effekt med Trimbow eftersom båda preparat är trippelkombinationer innehållande samma substansklasser (ICS, LABA, LAMA) i ekvipotenta doser.

TLV har tidigare bedömt att läkemedel inom respektive läkemedelsgrupp är medicinskt jämförbara vid ekvipotenta doser. Enligt omprövningen av fasta astma och KOL-preparat (Dnr 1350/2014) finns det inte något tydligt vetenskapligt stöd för att något av kombinationsläkemedlen har en bättre eller sämre effekt eller säkerhetsprofil än något annat. Inom respektive grupp (ICS, LABA etcetera) vid ekvipotenta doser anses den medicinska effekten således jämförbar.

Trixeo Aerosphere innehåller de aktiva substanserna budesonid, formoterol och glykopyr-ronium i styrkan 160/5/7,2 µg. Avseende budesonid räknas denna styrka som medeldos [4]. Trimbow innehåller samma LABA och LAMA som Trixeo Aerosphere men en annan ICS, beklometasondipropionat. Både budesonid och beklometasondipropionat är väl kända substanser inom ICS med långvarig klinisk användning. Dosen beklometasondipropionat i Trimbow räknas även denna som medeldos vilket ytterligare stödjer antagandet om jämförbar effekt mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow. Utöver detta har båda preparat samma administrationsform (inhalationsspray med extrafina partiklar).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow eftersom båda preparat är trippelkombinationer innehållande samma, väl kända, substansklasser i ekvipotenta doser.

2 Hälsoekonomi

Trixeo Aerosphere är ett inhalationsläkemedel (spray) bestående av budesonid (ICS), formoterol (LABA) och glykopyrronium (LAMA).

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där Trixeo Aerosphere jämförs mot Trimbow (formeterol/ glykopyrronium/ beklometason) och Trelegy Ellipta (vilanterol/ umeklidinium/ flutikason). Företaget har i sin analys kommit fram till att kostnaden för Trixeo Aerosphere är densamma som för Trimbow, och kostnadsbesparande jämfört med Trelegy Ellipta.

TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Trixeo Aerosphere är Trimbow (se avsnitt 1.3.2 *Jämförelsealternativ*). Vidare bedömer TLV att den kliniska effekten av Trixeo Aerosphere är jämförbar med Trimbow (se avsnitt 1.4 *Klinisk effekt och säkerhet*). Mot bakgrund av detta baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. Kostnadsjämförelsen baseras på en kostnad per dag för Trixeo Aerosphere och Trimbow.

Trimbow ingår i läkemedelsförmånerna.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

2.1.1 Dosering

Rekommenderad och maximal dos för Trixeo Aerosphere är två inhalationer två gånger per dag (två inhalationer på morgonen och två inhalationer på kvällen). Rekommenderad och maximal dos för Trimbow är också två inhalationer två gånger per dag.

2.1.2 Kostnadsjämförelse

Trixeo Aerosphere finns i två förpackningar: 120 doser och 360 doser. Båda förpackningar är i samma styrka (5 µg/7,2 µg/160 µg). Företaget har ansökt om ett pris på 545 kronor AIP för en förpackning om 120 doser, vilket motsvarar 602,15 kronor AUP. För en förpackning om 360 doser har företaget ansökt om ett pris på 1 635 kronor AIP, vilket motsvarar 1 713,95 kronor AUP. En förpackning om 120 doser motsvarar en månads förbrukning medan en förpackning om 360 doser motsvarar tre månaders förbrukning.

Tabell 2 Resultat av TLV:s kostnadsjämförelse

Produkt	Förp.stl.	Kostnad per förpackning (AUP)	Kostnad per dos (AUP)	Antal doser per dag	Kostnad per dag
Trixeo Aerosphere	120	602,15	5,02	4	20,07
Trimbow	120	602,15	5,02	4	20,07
Trixeo Aerosphere	360	1 713,95	4,76	4	19,04
Trimbow	360	1 713,95	4,76	4	19,04

Kostnaden för Trixeo Aerosphere är 20,07 kronor per dag respektive 19,04 kronor per dag beroende på förpackningsstorlek, vilket ska jämföras med Trimbow som har samma kostnad per dag.

Kostnadsjämförelsen visar att den totala läkemedelskostnaden för Trixeo Aerosphere är densamma som för Trimbow.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow. Mot bakgrund av detta är utgångspunkten för TLV:s hälsoekonomiska bedömning en kostnadsjämförelse mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Trixeo Aerosphere är densamma som för Trimbaw.

2.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att det idag finns [-----] patienter som behandlas med en fast trippelkombination av ICS/LABA/LAMA. I Tabell 3 redogörs företagets uppskattade antal patienter som kommer att behandlas med Trixeo Aerosphere samt försäljningen i kronor.

Tabell 3 Förväntat upptag av Trixeo Aerosphere

År	Beräknat antal helårspatienter	Försäljning AIP	Försäljning AUP
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Företaget har uppskattat att försäljningen vid full marknadsutbredning uppgår till [-----] kronor AIP år [-----]. Uppskattningen baseras på ett antagande om att Trixeo Aerosphere får subvention under år 2021, och kostnaden beräknas utifrån förpackningarna med 360 doser (tre månaders förbrukning). Företaget lyfter i sitt underlag att uppskattningen av försäljning för en ny produkt är i viss mån förknippad med osäkerhet.

Företaget hävdar att eftersom jämförelsealternativen har priser som är detsamma (Trimbow) eller högre (Trelegy Ellipta) jämfört med det ansökta priset på Trixeo Aerosphere, bör påverkan på läkemedelsbudgeten vara neutral eller besparande från införandet av Trixeo Aerosphere, med ett antagande om att dessa patienter i annat fall skulle behandlas med någon av befintliga fasta kombinationsprodukter med substanserna ICS/LABA/LAMA.

Subvention och prisnivåer i andra länder

2.3 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Scottish Medicines Consortium (SMC) har beslutat om en begränsad rekommendation för Trixeo Aerosphere: för patienter med svår KOL som har värden för FEV₁ lägre än 50% av förväntat normalvärde. Indikationen i Skottland är densamma som i Sverige. TLV konstaterar att det saknas en rekommendation från det Brittiska National Institute of Health Excellence (NICE).

2.4 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.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

[-----].

Tabell 4 Företagets uppgifter om internationella priser och subventionsstatus för Trixeo Aerosphere

Product Family	Product SKU	Commercial Status	Reimbursement Status	EX-WHL [1]	Currency
[-----]	[-----] [-----] [-----] [-----]	[-----] [-----] [-----]	[-----]	[-----]	[-----]

3 Regler och praxis

3.1 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.

3.2 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.

4 Sammanvägning

Trixeo Aerosphere är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte är adekvat behandlade med en kombination av en inhalerad kortikosteroid och en långverkande beta-2-agonist eller en kombination av en långverkande beta-2-agonist och en långverkande muskarinantagonist.

Trixeo Aerosphere är ett kombinationsläkemedel som innehåller en fast kombination av budesonid (inhalationssteroid, ICS), formoterol (långverkande beta-2-agonist, LABA) och glykopyrronium (långverkande antikolinergika, LAMA).

TLV bedömer att Trimbow utgör relevant jämförelsealternativ till Trixeo Aerosphere. Båda läkemedlen är trippelkombinationsläkemedel innehållande samma substansklasser (ICS/LABA/LAMA) och har samma beredningsform.

De kliniska studierna, ETHOS och KRONOS, visar att Trixeo Aerosphere signifikant minskade frekvensen av måttliga till svåra KOL-exacerbationer jämfört med dubbelkombinationsläkemedel innehållande formoterol/glykopyrrolonium eller formoterol/budesonid.

TLV bedömer att den kliniska effekten är jämförbar mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow eftersom båda preparat är trippelkombinationer innehållande samma, väl kända, substansklasser i ekvipotenta doser. Mot bakgrund av detta är utgångspunkten för TLV:s hälsoekonomiska bedömning en kostnadsjämförelse mellan Trixeo Aerosphere och Trimbow.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Trixeo Aerosphere är densamma som för Trimbow.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för Trixeo Aerosphere är rimliga och att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

5 Referenser

- [1] "Läkemedelsboken, Astma och KOL (2018-04-17).".
- [2] "Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer. Vård vid astma och KOL. Stöd för styrning och ledning," Socialstyrelsen, 2015. ."
- [3] "Läkemedelsverket, "Läkemedelsbehandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) -Läkemedelsverket / Medical Products Agency," Wed, 01 Mar 2006 11:07:00 GMT 2015.," ed.
- [4] "Läkemedelsbehandling vid astma – behandlingsrekommendation (INFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET 3:2015)," ed.
- [5] K. F. Rabe, F. J. Martinez, G. T. Ferguson, C. Wang, D. Singh, J. A. Wedzicha, *et al.*, "Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD," *N Engl J Med*, vol. 383, pp. 35-48, Jul 2 2020.
- [6] G. T. Ferguson, K. F. Rabe, F. J. Martinez, L. M. Fabbri, C. Wang, M. Ichinose, *et al.*, "Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial," *Lancet Respir Med*, vol. 6, pp. 747-758, Oct 2018.
- [7] G. T. Ferguson, P. Darken, S. Ballal, M. K. Siddiqui, B. Singh, S. Attri, *et al.*, "Efficacy of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Versus Other Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Muscarinic Antagonist/Long-Acting $\beta(2)$ -Agonist (ICS/LAMA/LABA) Triple Combinations in COPD: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis," *Adv Ther*, vol. 37, pp. 2956-2975, Jun 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.