

Astellas Pharma A/S
Kajakvej 2
DK-2770 Kastrup

Deres ref.:

Dato:

26.04.2013

Vår ref.:

12/13664-5

Seksjon/saksbehandler:

Seksjon for legemiddelrefusjon/
Erik Sagdal

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 20-12-2012 om forhåndsgodkjent refusjon av mirabegron (Betmiga) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er mirabegron (Betmiga) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens)							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
U04	Urininkontinens			N39.4	Annen spesifisert urininkontinens		
<u>Vilkår:</u> Ingen							

Vedtaket gjelder følgende varenummer:

Varenummer	Handelsnavn	MT-innehaver	Legemiddelform	Styrke	Mengde per beholder	Maks AIP Gyldig	Maks AUP Gyldig
501278	Betmiga	Astellas Pharma Europe BV	Depottablett	25 mg	30	257,25	369,40
595198	Betmiga	Astellas Pharma Europe BV	Depottablett	25 mg	90	771,74	1038,30
093284	Betmiga	Astellas Pharma Europe BV	Depottablett	50 mg	30	257,25	369,40
409927	Betmiga	Astellas Pharma Europe BV	Depottablett	50 mg	90	771,74	1038,30
567338	Betmiga	Astellas Pharma Europe BV	Depottablett	50 mg	90	771,74	1038,30

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk
Postboks 63, Kalbakken, 0901 Oslo
Besøksadresse: Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Tlf.: 22 89 77 00
Fax: 22 89 77 99

www.legemiddelverket.no
post@legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903
Org.nr. 974 761 122

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 01-05-2013. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Legemiddelverket er kjent med at flere generiske legemiddelfirma har fått markedsføringstillatelse for tolterodine. Når generisk konkurranse inntreffer, og trinnpris iverksettes, vil Legemiddelverket revurdere legemiddelgruppen med ATC-kode G04D. Dette kan få konsekvenser for mirabegrons refusjonsstatus. Tolterodine (i følge tall fra Reseptregisteret for 2012) hadde en pasientpopulasjon tilsvarende 3. størst i gruppen, og en generisk konkurranse for dette legemidlet vil kunne påvirke markedssammensetningen og kostnadseffektiviteten for hele gruppen.

Begrunnelse

Bakgrunn

Mirabegron er en selektiv beta 3-adrenoseptoragonist med avslappende effekt på glatte muskulatørn i blæren og på den måten bedrer urinlagringsfunksjonen i blæren. Betmiga har fått indikasjon til symptomatisk behandling av urgency, økt vannlatingsfrekvens og urge-inkontinens hos voksne pasienter med overaktiv blære-syndrom (OAB).

Klinisk dokumentasjon for effektdata i søknaden bygger på tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase tre studier for behandling av overaktiv blære med symptomer på urgency og hyppighet med eller uten inkontinens. Studiepopulasjonen bestod av både kvinnelige (72 %) og mannlige deltagere med gjennomsnittlig alder på 59 år.

Studiepopulasjonen gjenspeiler relevant pasientpopulasjon i norsk praksis. Omlag halvparten av studiepasientene var tidlige behandlet med antimuskarine legemidler. I en av studiene med aktiv kontrollarm i tillegg til placebo, fikk 495 pasienter tolterodin depotformulering (Detrusitol) en gang daglig. Studien var designet som effektstudie vs.placebo og tolterodine arm var kun brukt for å undersøke komparativ sikkerhetsprofil. Denne studien er fortsatt upublisert men resultater foreligger i form av konferanseabstrakt. En randomisert, aktiv

kontrollert (tolterodine), langtidsstudie viste at effekten ble opprettholdt gjennom 12 måneder. Bivirkningsfrekvens og alvorlighetsgrad i studien var sammenlignbar med tolterodine.

Utfallsmål i alle studiene var valgt i henhold til anbefalinger fra EMA, med primære utfallsmål som endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer; endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall vannlatninger per 24 timer basert på en 3-dagers vannlatningsbok.

Mirabegron viste statistisk signifikante forbedringer mot placebo for samtlige endepunkter i alle studier.

Komparative sikkerhetsdata bygger på en studie med 12-ukers varighet og med 1978 inkluderte pasienter fra Australia og flere europeiske land hvorav Norge. Inkluderte pasienter var randomisert i forhold 1:1:1:1 til placebo, mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg eller tolteradine SR 4 mg en gang daglig. Resultater viste at mirabegron 50 mg og 100 mg var signifikant bedre enn placebo og at effektstørrelse på primære utfallsmål vs. tolteradine var sammenlignbar. Sikkerhetsdata viser at hypertensjon var den mest rapporterte bivirkningen. Forekomst av munntørrhet var på nivå med placebogrupper for mirabegron 50 mg og 100mg, men lavere enn i tolteradine gruppen (2,8 % vs. 10 %).

Oppsummering

Kliniske studier har ikke avdekket alvorlige bivirkningsreaksjoner med mirabegron og legemiddelet synes å ha god toleranse. Alle vedlagte effektstudier var av relativ kort varighet med tanke på at disse legemidler kan brukes over en lengre tidsperiode enn 12 uker. Data for langtidsoppfølging for mirabegron er basert på en oppfølgingsstudie i inntil 12 måneder som fortsatt er upublisert. Effekten ble demonstrert hos pasienter med og uten tidligere antimuskarin behandling mot OAB. Studiepasienter rapporterte bedring i følgende helserelaterte målinger av livskvalitet: behandlingstilfredshet og reduksjon av symptomer. Sikkerhetsdata fra kliniske studier tyder på at de mest vanlige bivirkninger er hypertensjon, urinveisinfeksjoner og nasopharyngitis, og forstoppelse. Det er ikke utført studier med direkte sammenligning med andre relevante aktive substanser som per i dag brukes i behandlingen av aktuelle pasientgruppe.

Søkeren har dermed sannsynliggjort effektivitet med hensyn på sikkerhet og effekt mellom mirabegron og tolterodine. Studiene gir ikke grunnlag for statistisk sammenligning av effektdata, men kun indirekte sammenligning av effekt mot placebo.

Legemiddeløkonomisk analyse

Søker leverer en legemiddeløkonomisk analyse som består av to deler. Det ene er en kostnadsminimeringsanalyse med Detrusitol (tolterodine) som hovedkomparator. Den andre delen er en kost-nytte-analyse også med tolterodine som komparator men med et scenario hvor Detrusitol har gått av patent. Legemiddelverket har vurdert analysene hver for seg.

Kostnads minimeringsanalyse

Søkeren har vist gjennom randomiserte kontrollerte studier med en placeboarm og en aktiv kontrollarm med tolterodine, at effekten av Betmiga behandlingen mot placebo er sammenlignbar med effekten av tolterodine mot placebo, som beskrevet i bakgrunnen ovenfor. Daglig behandlingstkostnad for Betmiga, tolterodine og andre relevante behandlingalternativer er angitt i nedenfor i en tabell innsendt fra søker:

	Daily costs (AUP incl VAT)	
	min*	max*
Detrusitol 4 mg SR	11,77	12,60
Vesicare 5 mg	10,97	11,78
Vesicare 10 mg	13,67	14,49
Toviaz 4 mg	11,22	12,60
Toviaz 8 mg	11,77	12,60
Emselex 7.5 mg	10,38	11,28
Emselex 15 mg	11,24	12,13
Kentera (oxybutynin)*	12,92	13,76
Betmiga 25 mg	11,54	12,31
Betmiga 50 mg	11,54	12,31

* assuming one patch per 3,5 days (cf SPC)

Prices as of October 2nd 2012 (www.legemiddelverket.no)

Behandlingskostnadene viser at mirabegron ligger i midtsjiktet av de tilgjengelige behandlingalternativene, og ligger under Detrusitol som er hovedkomparator. Siden effekten dokumentert gjennom vedlagte studier ansees som tilsvarende, mens behandlingstkostnaden sammenlignet med Detrusitol er lavere, anser legemiddelverket mirabegron for å være kostnadseffektiv sammenlignet med Detrusitol. Dette forutsetter dagens prisnivå på komparator.

Kostnad-nytte-analyse

Søker har også levert en kostnad-nytte-analyse som viser kostnadseffektiviteten for Betmiga sammenlignet med Detrusitol i et scenario hvor Detrusitol ikke lenger er patentbeskyttet. Analysen viser at Betmiga er kostnadseffektivt også i et slikt scenario.

Legemiddelverket har vurdert analysen og finner at vi på nåværende tidspunkt ikke kan ta stilling til analysens gyldighet. Dette fordi det er usikkert når generisk konkurranse for tolterodine vil oppstå. Det vil kunne være nødvendig å vurdere terapiområdes markedssituasjon og behandlingspraksis på nytt når en slik generisk konkurranse oppstår. Dette vil bidra til prisendringer (pga. trinnpris) og påvirke Betmigas kostnadseffektivitet. *Legemiddelverket presiserer at det kan være nødvendig å vurdere Betmigas kostnadseffektivitet og refusjonsstatus på nytt når generisk konkurranse oppstår.*

Budsjettmessige konsekvenser

Søker har også levert budsjettkonsekvenser for folketrygden dersom mirabegron skulle innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Disse er gjengitt i tabellen nedenfor.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Number of patients treated with antimuscarinic	52.000	52.520	53.045	53.576	54.111	54.653
Expected market share Betmiga	0%	2,70%	5,80%	10,00%	12,60%	15%
Expected number of patients to be treated with Betmiga	0	1.418	3.077	5.358	6.818	8.198
Yearly Cost of treatment with Betmiga	0	2.944.702	6.388.912	11.125.520	14.158.337	17.023.714
Yearly costs of treatment with existing antimuscarinics	0	2.928.045	6.352.774	11.062.589	14.078.250	16.927.420
Difference in costs if Betmiga is used instead of existing antimuscarinics	0	16.657	36.139	62.931	80.086	96.294

Cheapest product is chosen for all products (typically larger pack sizes, parallel imported products)

Betmiga is assumed to replace products like detrusitol 4 mg SR (40%), Vesicare 5 mg (29.8%), Vesicare 10 mg (5.3%), Toviaz 4 mg (17%)

and Toviaz (3%), Emselex 7.5 mg (4.3%) and Emselex 15 mg (0.8%). Launch of Betmiga is assumed to take place June 2013

Som disse estimatene viser har søker beregnet at merutgiftene ved å gi mirabegron refusjon vil være 96 294 i år 5. Som bakgrunn for beregningene ligger en rekke forutsetninger, hovedsaklig følgende:

- Antall pasienter er hentet fra reseptregisteret
- Antall behandlingsdager per år er satt til 180
- Det antas at Betmiga vil fortrenge bruk av et sammensatt behandlingsmønster med flere antimuskarinerge behandlingsalternativer, men hovedsakelig Detrusitol
- Kostnader ved egenandel er ikke inkludert

Legemiddelverkets vurdering av budsjettmessige konsekvenser

Legemiddelverket har vurdert de budsjettmessige konsekvensberegningene utført av søker og finner at disse er usikre. Legemiddelverket er enig i de eksplisitte forutsetningene søker oppgir, men finner at det er usikkerhet rundt behandlingspraksis. Dette fordi mirabegron har en annen bivirkningsprofil enn eksisterende behandlingstilbud med lavere forekomst av bivirkninger knyttet til antimuskarin effekt som er vanlige ved alternative legemidler. Dette kan potensielt øke toleransen av behandlingen og bidra til at flere pasienter vil behandles over lengre tidsperiode samt at nye pasienter vil få tilbud om behandling.

Søker henviser til en studie av (Peeker 2010) som undersøker compliance av tolterodine i relevante pasienter. Studien avdekker at etter 6 måneder var det kun 51.5 % av pasientene som fortsatt brukte tolterodine. Bivirkningsreaksjoner var årsaken til at 53 % avsluttet behandlingen med tolterodine.

Legemiddelverket mener derfor at tilsynelatende bedre bivirkningsprofil av mirabegron også må avspeile budsjettkonsekvensberegningene ved at det tas høyde for økt antall pasienter.

Pasientantall

Legemiddelverket finner det ulogisk at det opereres med samme pasientantall for beregning av et scenario med og uten generell refusjon av mirabegron. Legemiddelverket finner det sannsynlig, med bakgrunn i (Peeker 2010), at flere pasienter vil fullføre behandling med mirabegron sammenlignet med antimuskarinerge behandlingsalternativer grunnet forskjellig

bivirkningsprofil. Legemiddelverket mener at mirabegron ikke bare kommer til å fortrenge bruk av eksisterende behandling, men også vil tiltrekke nye pasienter. Dette vil øke estimert antall pasienter og føre til budsjettkonsekvenser som er vesentlig høyere enn de søker oppgir.

Legemiddelverket har gjort egne beregninger og finner allikevel at budsjettkonsekvensene for folketrygden i år 5 vil sannsynligvis være under 5 mill NOK. Dette forutsetter dagens prisbilde før generisk konkurranse.

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Refusjonssøknaden oppfylder alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

Klage

Vedtaket kan påklages innen 3 uker etter at Dere er blitt underrettet om det, jf kapittel 6 i forvaltningsloven § 29. Eventuell klage sendes til Statens legemiddelverk, jf forvaltningsloven § 32.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 20-12-2012. Søknaden ble ferdigbehandlet 26.04.2013. Dette gir en saksbehandlingstid på 166 dager angående refusjonssøknaden.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Ivar Vollset(e.f.)
assisterende direktør

Elisabeth Bryn
Avdelingsdirektør

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde

Vedlegg: Refusjonsrapport
Klageskjema

Referanser:

Peeker R, Samsioe G, Kowalski J, et al. A prospective observational study of the effects of treatment with extended-release tolterodine on health-related quality of life of patients suffering overactive bladder syndrome in Sweden. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2010;44:138-146.