



Refusjonsrapport

Dutasterid/tamsulosin (Duodart)
til behandling av
benign prostatahyperplasi (BPH).

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

30-03-2011

Statens legemiddelverk

FORORD

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

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
 - b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
 - c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
 - d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.
- Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater.

Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av moderate til alvorlige symptomer ved benign prostata hyperplasi (BPH). Redusere risikoen for akutt urinretensjon (AUR) og kirurgiske inngrep hos pasienter med moderate til alvorlige symptomer ved BPH.

Bakgrunn:

Benign prostatahyperplasi (BPH) er den vanligste årsak til irritative og obstruktive symptomer i den nedre delen av urinveiene hos menn. Duodart er en kombinasjonstablett med alfablokkeren tamsulosin og 5-alfareduktasehemmeren dutasterid. En klinisk langtidsstudie viser at Duodart forbedrer symptomer og urinflow, samt reduserer risiko for akutt urinretensjon (AUR) og behov for BPH relatert kirurgi hos pasienter med moderate til alvorlige symptomer på BPH.

Refusjonssøker har gjort en kostnadsminimeringsanalyse. Komparator er tamsulosin og finasterid i løs kombinasjon. Refusjonssøker tilbyr en refusjonspris som gjør at prisen for Duodart blir lik prisen for den løse kombinasjonen av tamsulosin og finasterid.

Kliniske studier støtter at de fleste pasienter som starter kombinasjonsbehandling, kan seponere alfablokkeren etter 6 måneder uten at symptomene forverres, og fortsette langtidsbehandling med bare 5-alfareduktasehemmeren. Videre er forhåndsgodkjent refusjon kun vurdert for den pasientgruppen som i dag bruker løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer. Det er satt refusjonsvilkår i henhold til dette.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at dutasterid/tamsulosin (Duodart) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 15. april 2011 med refusjonspris som angitt, og med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>						
Behandling av moderate til alvorlige symptomer ved benign prostata hyperplasi (BPH).						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
Y85	Prostatahyperplasi		197	N40	Prostatahyperplasi	197
<u>Vilkår:</u>						
197	Refusjon ytes kun når følgende vilkår er oppfylt:					
	<ul style="list-style-type: none"> • Det kan dokumenteres at pasienten har moderate eller alvorlig prostataplager (IPSS>8) og behov for symptomlindring. • Prostata er større enn 40 ml. • Det er vurdert at monoterapi ikke vil være et tilstrekkelig behandlingsalternativ. • Etter 6-12 måneder skal alfablokkeren prøveseponeres, med mindre det er medisinsk grunnlag for å fortsette kombinasjonsbehandling. Dette skal dokumenteres i journal. 					

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 BENIGN PROSTATAHYPERPLASI (BPH).....	7
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 <i>Behandling med tamsulosin/dutasterid (Duodart)</i>	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TAMSULOSIN/DUTASTERID (DUODART) ..	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	10
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TAMSULOSIN/DUTASTERID (DUODART).....	12
3.1 MODELL- OG METODEAPPARAT.....	12
3.2 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	12
4 DISKUSJON	13
4.1.1 <i>Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften</i>	13
4.1.2 <i>Vilkår</i>	14
4.1.3 <i>Overvåke salgsutviklingen</i>	16
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	16
6 KONKLUSJON	19
REFERANSER	20

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: GlaxoSmithKline AS

Preparat: Duodart

Virkestoff: Dutasterid og tamsulosin

Indikasjon: Behandling av moderate til alvorlige symptomer ved benign prostata hyperplasi (BPH). Redusere risikoen for akutt urinretensjon (AUR) og kirurgiske inngrep hos pasienter med moderate til alvorlige symptomer ved BPH.

ATC-nr: G04CA52

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 24-09-2010

Saksbehandling startet: 01-10-2010

Opphold i saksbehandlingen: 0 dager

Vedtak fattet: 30-03-2011

Saksbehandlingstid: 180 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Benign prostatahyperplasi (BPH)

Benign prostatahyperplasi (BPH) er den vanligste årsak til irritative og obstruktive symptomer i den nedre delen av urinveiene (lower urinary tract symptoms – LUTS) hos menn. Tilstanden medfører økt trykk på urinrøret, noe som kan gi plutselig og sterk trang til vannlating, hyppig vannlating, nattlig vannlating, vansker med å komme i gang med vannlatingen, svak stråle og ufullstendig tømning. Dette er problemer som kan redusere livskvaliteten ved at daglige gjøremål påvirkes. Etter hvert kan en forstørret prostata som klemmer på urinrøret føre til komplikasjoner, som akutt urinretensjon (AUR) og behov for prostatakirurgi.^{1,2}

Symptomgivende prostatahyperplasi rammer et flertall av eldre menn. Prevalensen i den generelle befolkningen er 25 %, og prevalensen øker med økende alder, fra 50 % for menn i 60-årsalder til 90 % i 85-årsalder.³

Grad av vannlatingsplager angis med IPSS-skår (International Prostate Symptom Score). I spørreskjemaet inngår sju spørsmål om vannlatingsplager. Hvert spørsmål har seks svaralternativer (0-5) som angir pasientens grad av plager. Summen av de sju svarene gir IPSS-skår (0-35). Det angis tre symptomkategorier basert på IPSS-skår: IPSS < 8 ”mild”, IPSS 8-19 ”moderat”, IPSS-skår > 19 ”alvorlig”. Symptomskår alene kan ikke avgjøre om pasienten skal behandles med legemidler. Dette vil avhenge av i hvilken grad pasienten opplever å være plaget av symptomene.

Moderat til alvorlig BPH ble inkludert i blåreseptordningen fra 1. januar 2008. I den forbindelse definerte Helse- og omsorgsdepartementet at pasienter som skårer mer enn åtte på IPSS-skalaen har en moderat til alvorlig sykdom og rett til blå resept.

1.2 Behandling

Det finnes europeiske behandlingsretningslinjer fra 2010: ”Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS” av European Association of Urology (EAU).¹ Norsk behandlingstradisjon er ifølge klinikere i tråd med disse retningslinjene. Hovedpunkter fra retningslinjene er gjengitt under.

Watchful waiting

Ved lette besvær og ukompliserte tilstander anbefales alltid å avvente utvikling i symptomer (watchful waiting). Pasienten gis opplæring om sykdommen og livsstilsråd, og får regelmessig oppfølging fra lege.

Alfablokkere: alfuzosin, doksazosin, tamsulosin og terazosin.

For moderate til alvorlige plager og behov for symptomlindring anbefales det å starte med en alfablokker. De ulike alfablokkerne har tilsvarende effekt ved sammenlignbare doser. De reduserer IPSS-skår med 35-40 % og øker maksimal urinflowrate (Qmax) med 20-25 %. Virkningen kommer etter timer/dager. Alfablokkere reduserer imidlertid ikke prostatastørrelsen.

De vanligste bivirkningene av alfablokkere er kraftløshet, svimmelhet og hypotensjon. Bivirkningsprofilen er noe forskjellig for de ulike alfablokkerne. Den vasodilaterende effekten er mest uttalt for doksazosin og terazosin.

5-alfareduktasehemmere: finasterid og dutasterid

Behandling med 5-alfareduktasehemmere er aktuelt for pasienter med LUTS og forstørret prostata, og er bare egnet for langtidsbehandling. 5-alfareduktasehemmere hindrer omdannelsen av testosteron til det mer prostataaktive dihydrotestosteron. Derved reduseres stimuleringen av de androgene reseptorene i kjertelen slik at den avtar i størrelse. Det er to isotyper av enzymet 5-alfareduktase. Type 1 finnes i flere organsystemer mens type 2 finnes i mannlige genitalia og prostata. Finasterid hemmer type 2 enzymet, mens dutasterid hemmer både type 1 og type 2.

Klinisk effekt ses etter 6-12 måneder. Etter behandling i 2-4 år reduseres IPSS med 15-30 %, prostatavolum med 18-28 % og Qmax øker med 1,5-2 ml/s. 5-alfareduktasehemmere reduserer risiko for akutt urinretensjon og behov for kirurgi i langtidsstudier. Det gjør ikke alfablokkerne.

Indirekte sammenligninger og en upublisert direkte sammenligning indikerer at finasterid og dutasterid har tilsvarende effekt i behandlingen av LUTS.

Vanligst forekommende bivirkninger er relatert til seksuell funksjon, og omfatter impotens, nedsatt libido og ejakulasjonsforstyrrelser. Seksuelle bivirkninger avtar over tid. Ca. 1-2 % av pasientene får ømme og forstørrede bryst.

Kombinasjonsbehandling

Ved å kombinere en alfablokker og en 5-alfareduktasehemmer oppnås en synergistisk effekt på symptomforbedring og hemmet sykdomsutvikling. Det er gjort kliniske studier på finasterid i kombinasjon med alfuzosin, doksazosin eller terazosin og dutasterid i kombinasjon med tamsulosin. Det er ikke vist noen forskjeller i farmakokinetiske eller

farmakodynamiske egenskaper ved kombinert bruk av disse legemidlene sammenlignet med monoterapi.

Langtidsdata fra MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms)⁴ og CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin)⁵ viser at kombinasjonsterapi er mer effektiv enn begge monoterapiene i å gi symptomreduksjon og forbedret Qmaks, og mer effektiv enn alfablokkeren i å redusere risiko for AUR og kirurgi. MTOPS var en dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos 3047 menn med BPH som fikk enten doksazosin, finasterid, kombinasjon (doksazosin + finasterid) eller placebo med en gjennomsnittlig varighet på 4,5 år. CombAT-studien, som ser på kombinasjonen av dutasterid og tamsulosin, er nærmere beskrevet under.

Bivirkningene sammenfaller med bivirkninger knyttet til alfablokker- og 5-alfareduktasebehandling, men kombinasjonsbehandling er forbundet med flere bivirkninger enn monoterapi. Retningslinjene fra EAU anbefaler derfor at kombinasjonsbehandling primært brukes hos menn med moderat til alvorlig LUTS og risiko for sykdomsprogresjon, dvs. forstørret prostata og redusert Qmaks.

Retningslinjene sier også at kombinasjonsbehandling kun er indisert når det er behov for langtidsbehandling (mer enn 12 måneder).

Kirurgi

Det er aktuelt med operasjon ved meget plagsomme symptomer, kronisk overoppfylling av blæra eller urinretensjon.

1.2.1 Behandling med tamsulosin/dutasterid (Duodart)

Duodart er en fast kombinasjon av alfablokkeren tamsulosin og 5-alfareduktasehemmeren dutasterid.

Indikasjonen er: *Behandling av moderate til alvorlige symptomer ved benign prostata hyperplasi (BPH). Redusere risikoen for akutt urinretensjon (AUR) og kirurgiske inngrep hos pasienter med moderate til alvorlige symptomer ved BPH.*

Anbefalt dosering er en kapsel en gang daglig.

Vanlige bivirkninger er forstørrede og/eller ømme bryster, ejakulasjonsforstyrrelser, impotens, redusert libido og svimmelhet.

Refusjonssøker viser også til en studie⁶ som indikerer at dutasterid har effekt på forebygging av prostatakreft. Refusjonssøker tar imidlertid ikke hensyn til dette i den legemiddeløkonomiske analysen.

Det vises til avsnittet over som beskriver anbefalinger i retningslinjene fra EAU for kombinasjonsbehandling.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR TAMSULOSIN/DUTASTERID (DUODART)

2.1 Oversikt over relevante studier

CombAT studien (Combination of Avodart and Tamsulosin)⁵ er en sammenligning av dutasterid 0,5 mg og tamsulosin 0,4 mg en gang daglig i fire år som koadministrering eller som monoterapi. Denne studien er presentert under.

	Studie: CombAT
Design	Multisenter, multinasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe. Varighet: 4 år.
Pasientpopulasjon	N = 4844 Menn over 50 år med BPH. IPSS \geq 12, prostatavolum \geq 30 ml, PSA 1,5-10 ng/ml.
Intervensjon	tamsulosin 0,4 mg/dag + dutasterid 0,5 mg/dag (koadministrert), n = 1610
Komparatorer	tamsulosin 0,4 mg/dag (monoterapi), n = 1611 dutasterid 0,5 mg/dag (monoterapi), n = 1623
Utfallsmål	Primærendepunkt: tid til første AUR eller BPH-kirurgi Noen sekundærendepunkter: IPSS, Qmaks, prostatavolum
Resultat	<u>Tid til første AUR eller BPH-kirurgi:</u> Kombinasjon signifikant bedre effekt enn tamsulosin (p<0,001) Ikke signifikant forskjell mellom kombinasjon og dutasterid (p=0,18) <u>IPSS – endring fra baseline:</u> Kombinasjon: -6,3 poeng Tamsulosin: - 3,8 poeng (p<0,001) Dutasterid: - 5,3 poeng (p<0,001) <u>Qmax – endring fra baseline:</u> Kombinasjon: +2,4 ml/s Tamsulosin:+ 0,7 ml/s (p<0,001) Dutasterid: +2,0 ml/s (p=0,05) <u>Prostatavolum – endring fra baseline:</u> Kombinasjon: -27,3 % Tamsulosin: +4,6 % (p<0,001) Dutasterid: -28,0 % (p=0,42)

AUR – Akutt urinretensjon. PSA – Prostataspesifikt antigen. Qmaks – maksimal urinflowrate

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Det søkes om refusjon for pasienter med moderat til alvorlig LUTS (IPSS>8) og prostata større enn 40 ml. I CombAT-studien var inklusjonskriterier IPSS \geq 12 og prostatavolum \geq 30 ml. Ved baseline var gjennomsnittlig IPSS-skår 16,6 og gjennomsnittlig prostatavolum 54,7 ml. Det antas pasientpopulasjonen i CombAT-studien er representativ for den pasientpopulasjonen det søkes om refusjon for.

Det er ikke utført terapeutiske kliniske studier med Duodart. I CombAT-studien er det ikke Duodart som er brukt, men koadministrering av dutasterid og tamsulosin. Det er imidlertid vist bioekvivalens mellom Duodart og koadministrering av dutasterid og tamsulosin.

CombAT-studien hadde til hensikt å undersøke om koadministrert dutasterid og tamsulosin er mer effektivt enn *monoterapi* i å redusere risiko for AUR, BPH-kirurgi og BPH progresjon etter 4 år hos menn med økt risiko for progresjon. Komparator i CombAT-studien er derfor monoterapi med henholdsvis dutasterid og tamsulosin. Refusjonssøker antar imidlertid at Duodart vil fortrenge eksisterende *kombinasjonsbehandling* med løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer. Komparator i den legemiddeløkonomiske analysen er derfor finasterid og tamsulosin i løs kombinasjon. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom Duodart og løs kombinasjon av tamsulosin og finasterid.

Resultatene i CombAT-studien viser at kombinasjonen var signifikant bedre i å redusere risiko for AUR eller BPH-kirurgi sammenlignet med tamsulosin monoterapi. For disse endepunktene er kombinasjonen imidlertid ikke bedre enn dutasterid monoterapi. Betydningen av dette er diskutert nærmere i kapittel 4. Resultatene viser også at kombinasjonen gir signifikant bedre symptomreduksjon enn begge monoterapiene. Det er en svakhet ved studien at den mangler placeboarm.

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskaplig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV TAMSULOSIN/DUTASTERID (DUODART)

3.1 Modell- og metodeapparat

Refusjonssøker gjør en kostnadsminimeringsanalyse. Komparator er tamsulosin og finasterid i løs kombinasjon. Det er kun inkludert legemiddelkostnader i analysen. Tamsulosin og finasterid har trinnpris. Tabellen under viser legemiddelkostnadene for tamsulosin og finasterid.

Legemiddel	Antall	Trinnpris	Trinnpris/tablett
Tamsulosin	30	133,20	4,4400
Tamsulosin	90	337,10	3,7456
Finasterid	28	132,00	4,7143
Finasterid	98	423,50	4,3214

Refusjonssøker tilbyr en refusjonspris som gjør at prisen for Duodart blir lik prisen for den løse kombinasjonen av tamsulosin og finasterid, se tabell under.

	AUP/tablett	AUP per 90 pakning
Tam + Fin	$3,7456 + 4,3214 = 8,067$	
Duodart	8,067	726,03

	AUP/tablett	AUP per 30 pakning
Tam + Fin	$4,4400 + 4,7143 = 9,1543$	
Duodart	9,1543	274,63

3.2 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Duodart er en fast kombinasjon av alfablokkeren tamsulosin og 5-alfareduktasehemmeren dutasterid. Tamsulosin har forhåndsgodkjent refusjon, og er ifølge Reseptregisteret den mest brukte alfablokkeren. Dutasterid (Avodart) har imidlertid ikke forhåndsgodkjent refusjon. Den mest brukte 5-alfareduktasehemmeren er finasterid, og denne har forhåndsgodkjent refusjon. Refusjonssøker har innhentet tall fra Reseptregisteret for 2009 som viser at kombinasjonen av finasterid og tamsulosin var den mest brukte kombinasjonen. Refusjonssøker forventer at Duodart vil være et alternativ for pasienter som ellers ville blitt behandlet med løs kombinasjon av tamsulosin og finasterid, og har valgt dette som komparator.

Legemiddelverket mener at valg av komparator synes rimelig.

Bruk av kostnadsminimeringsanalyse forutsetter at det er likeverdig effekt og bivirkningsprofil mellom Duodart og komparator. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom Duodart og løs kombinasjon av tamsulosin og finasterid.

Det er samme alfablokker (tamsulosin) i Duodart og komparator.

Det er imidlertid forskjellig 5-alfareduktasehemmer i Duodart og komparator, hhv dutasterid og finasterid. Refusjonssøker viser til retningslinjene fra EAU¹ som sier at indirekte sammenligninger mellom individuelle studier og en upublisert direkte sammenlignende studie indikerer at dutasterid og finasterid har tilsvarende effekt i behandlingen av LUTS.

Legemiddelverket er enig i at kostnadsminimeringsanalyse kan brukes i dette tilfellet.

Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at det er en svakhet at det ikke er vist om kombinasjonsbehandling er kostnadseffektivt. Videre ser Legemiddelverket at det er en fare for at Duodart kan fortrenge behandling med monoterapi 5-alfareduktasehemmer. Dette taler for en legemiddeløkonomisk analyse av Duodart med monoterapi 5-alfareduktasehemmer som komparator. Etter en vurdering av hvilke ressurser dette ville kreve og hva som kan være forventet resultat, har Legemiddelverket imidlertid ikke bedt refusjonssøker om å gjøre en slik analyse i denne omgang.

4 DISKUSJON

4.1.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Duodart brukes til behandling av moderate til alvorlige symptomer ved BPH. Da BPH ble inkludert i blåreseptordningen i 2008, ble det definert at pasienter som skårer mer enn åtte på IPSS-skalaen har en moderat til alvorlig sykdom og rett til blå resept.

Kombinasjonsbehandling er indisert kun når det er behov for langvarig behandling.

CombAT-studien viser at Duodart forbedrer symptomer og urinflow, samt reduserer risiko for akutt urinretensjon (AUR) og behov for BPH relatert kirurgi hos pasienter med moderate til alvorlige symptomer på BPH.

Duodart er, med angitt refusjonspris, et kostnadsnøytralt alternativ til pasienter som trenger kombinasjonsbehandling, og som i dag bruker løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer.

Legemiddelverket konkluderer med at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon synes å være oppfylt.

4.1.2 Vilkår

Duodart er den første kombinasjonstabletten til denne pasientgruppen. Ifølge refusjonssøker er Duodart ment å erstatte løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer hos pasienter som trenger kombinasjonsbehandling. For denne pasientgruppen er Duodart et kostnadsnøytralt alternativ.

Det kan imidlertid tenkes at introduksjonen av Duodart, som den første kombinasjonstabletten, vil gjøre det enklere å starte kombinasjonsbehandling slik at også noe av det som er monoterapibehandling i dag vil fortrenses. Dette vil nok først og fremst gjelde det som er monoterapibehandling med 5-alfareduktasehemmer, siden indikasjon for behandling med både 5-alfareduktasehemmer og kombinasjonsbehandling er forstørret prostata. I slike tilfeller vet vi ikke om Duodart er kostnadseffektivt.

Det må derfor defineres refusjonsvilkår som sikrer at forhåndsgodkjent refusjon forbeholdes den pasientgruppen som trenger kombinasjonsbehandling, og som i dag bruker løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer.

Refusjonssøker foreslår følgende refusjonsvilkår:

- Moderat til alvorlig LUTS (IPSS>8)
- Prostata større enn 40 ml
- Redusert Qmaks
- Behandlingen initieres av urolog

For alfablokkere og finasterid gjelder refusjonsvilkåret om at det skal være dokumentert at pasienten har moderate eller alvorlige prostataplager (IPSS>8) og behov for symptomlindring. For finasterid gjelder i tillegg vilkåret om at prostata skal være større enn 40 ml. Disse vilkårene, som tilsvarer de to første kulepunktene i forslaget til refusjonssøker, må også gjelde for Duodart.

De øvrige vilkårene som er foreslått av refusjonssøker er diskutert under. Videre diskuteres alternative vilkår.

Krav til at urolog skal starte behandlingen?

Refusjonssøker begrunner forslaget om krav til at urolog skal starte kombinasjonsbehandling med at dette er praksis i dag. De skriver videre: ”Da det i dag er om lag 200 urologer i Norge, vil det legge store begrensninger på antall pasienter som kan få tilgang til legemidlet.”

Legemiddelverket må vurdere om et slikt vilkår er nødvendig for å oppfylle de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon ved at urologer i større grad kan sikre at behandlingen tilbys den pasientgruppen hvor kombinasjonsbehandling er kostnadseffektiv.

Vi mener imidlertid at det er for få urologer i Norge til at et slikt krav kan innføres. Dette kan begrense tilgangen mer enn ønskelig til pasienter som vil ha nytte av Duodart. Legemiddelverket ser heller ikke at det er noen medisinskfaglig grunn til at kombinasjonsbehandling generelt skal startes av urolog. Det vil derfor være unødig bruk av spesialisthelsetjenesten, trolig på bekostning av andre pasientgrupper, å sette et slikt krav.

Legemiddelverket vil ikke sette som refusjonsvilkår at behandling med Duodart skal startes av urolog.

Krav til redusert Qmaks?

I tråd med anbefalinger i retningslinjene fra EAU foreslår refusjonssøker også krav til redusert maksimal urinflowrate (Qmaks) for refusjon av kombinasjonsbehandling. Qmaks måles hos urolog. Da det ikke skal være et krav til at kun urologer kan starte kombinasjonsbehandling, kan det derfor heller ikke være krav knyttet til Qmaks.

Det settes ikke refusjonsvilkår om redusert Qmaks.

Hvordan definere målgruppen for refusjon?

EAU anbefaler i sine retningslinjer at kombinasjonsbehandling brukes til pasienter med moderat til alvorlig LUTS og risiko for sykdomsprogresjon. Som eksempler på risikofaktorer angis forstørret prostata, forhøyet PSA-konsentrasjon, redusert Qmaks og høy alder. Det er imidlertid vanskelig å definere konkrete refusjonsvilkår basert på risikofaktorer for sykdomsprogresjon.

Refusjonssøker viser at Duodart er et kostnadsnøytralt alternativ til løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer. Vi vet ikke om Duodart er et kostnadseffektivt alternativ dersom det erstatter noe av det som er monoterapibehandling i dag.

Legemiddelverket vil sette som refusjonsvilkår at det er vurdert at monoterapi ikke vil være et tilstrekkelig behandlingsalternativ for pasienten.

Kan alfablokkeren seponeres etter en tid med kombinasjonsbehandling?

I en studie av Barkin et al.⁷ evalueres effekten av å seponere alfablokkeren etter 6 måneders behandling med kombinasjonsterapi. 327 pasienter med IPSS \geq 12 og prostatavolum \geq 30 ml ble randomisert til å få enten dutasterid 0,5 mg/dag + tamsulosin 0,4 mg/dag i 36 uker eller dutasterid 0,5 mg/dag + tamsulosin 0,4 mg/dag i 24 uker og deretter dutasterid 0,5 mg/dag + placebo de siste 12 ukene. Seks uker etter seponering av tamsulosin rapporterte 77 % av pasientene at LUTS-symptomer var de samme eller bedre enn ved uke 24. Dette støtter at mange pasienter som starter kombinasjonsbehandling, kan seponere alfablokkeren etter 6 måneder uten at symptomene forverres, og fortsette langtidsbehandling med bare 5-alfareduktasehemmeren. Som nevnt over viser langtidsdata fra CombAT-studien⁵ at kombinasjonsbehandling ikke er bedre enn dutasterid monoterapi i å redusere risiko for akutt urinretensjon eller BPH-kirurgi. I retningslinjene fra EAU står det at seponering av

alfablokkeren etter 6 måneder kan vurderes for menn med moderat LUTS. Dette vil både redusere legemiddelkostnader og eventuelle bivirkninger hos pasienten, og dermed bidra til kostnadseffektiv behandling.

På bakgrunn av dette settes det som vilkår at etter 6-12 måneder skal alfablokkeren prøveseponere med mindre det er medisinsk grunnlag for å fortsette kombinasjonsbehandling.

Dutasterid i monoterapi (Avodart) har ikke forhåndsgodkjent refusjon. Det er ikke innvilget på grunn av vesentlig høyere pris for dutasterid (ca 10 kr dagen) enn for finasterid (ca 4,50 kr dagen) uten at det er vist noen mereffekt av dutasterid sammenlignet med finasterid. Det betyr at pasienter som bruker Duodart, og som etter en tid skal seponere alfablokkeren, deretter må bruke 5-alfareduktasehemmeren finasterid

4.1.3 Overvåke salgsutviklingen

Refusjonsvilkårene er utformet for å avgrense forhåndsgodkjent refusjon til pasienter som trenger kombinasjonsbehandling og som i dag bruker løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer.

Legemiddelverket ser imidlertid at ved å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Duodart, er det en fare for at Duodart vil fortrenge noe av det som er monoterapibehandling i dag. Vi vet ikke om Duodart er kostnadseffektiv i disse tilfellene.

Legemiddelverket vil derfor følge med på salgsutviklingen og markedsføringen av Duodart.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Refusjonssøker har innhentet tall fra Reseptregisteret over antall brukere av alfablokkere og 5-alfareduktasehemmere. Tallene viser at det er en vekst i antall brukere av legemidler mot BPH, se tabell under.

Antall brukere	5-alfareduktasehemmer			Alfablokker
	finasterid	dutasterid	totalt	
2004	5998	1263	7261	16206
2005	5961	2998	8959	19537
2006	5913	4492	10405	21923
2007	5805	5944	11749	25404
2008	10194	4053	14247	30169
2009	12844	2330	15174	33848

Kilde: Reseptregisteret

Tall fra Reseptregisteret viser videre at av disse pasientene fikk om lag 3500 både alfablokker og 5-alfareduktasehemmer i 2009. Kombinasjonen av finasterid og tamsulosin var den mest brukte kombinasjonen.

For å beregne den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid, har Legemiddelverket satt opp ulike scenarier, se tabell under. Forutsetningene som er lagt til grunn for de ulike scenariene er beskrevet under.

		Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Duodart:	Brukere	5520	8000	10 000
	Kostnad	16 259 436	23 564 400	29 455 500

Behandling som fortreges:				
Løs kombinasjon (tam + fin)	Brukere	5520	5520	5520
	Kostnad	16 259 436	16 259 436	16 259 436
Monoterapi 5-AHI:	Brukere	0	2480	4480
	- finasterid	Brukere	0	2108
	Kostnad	0	3 323 894	6 004 454
- dutasterid	Brukere	0	372	672
	Kostnad	0	1 336 075	2 413 555

Budsjettvirkning: (uten fratrukk for individuell refusjon)	0	2 644 995	4 778 055
---	----------	------------------	------------------

Tall fra Reseptregisteret viser at det i 2009 var totalt ca 15 000 brukere av 5-alfareduktasehemmere. De siste årene har det i gjennomsnitt vært en økning på 1500 brukere per år. Hvis vi forutsetter en slik økning i antall brukere også de neste årene, vil det i år 2015 være totalt 24 000 brukere av 5-alfareduktasehemmere. I 2009 var det 3500 (23 %) av disse som fikk kombinasjonsbehandling. Dersom vi antar at denne andelen holder seg konstant, vil det i 2015 være 5520 brukere av kombinasjonsbehandling.

Følgende legemiddelkostnader (AUP) er brukt i beregningene:

	Duodart	finasterid + tamsulosin (løs kombinasjon)	finasterid	dutasterid
Dagskostnad (NOK)	8,07	8,07	4,32	9,84

Scenario 1: Duodart innvilges forhåndsgodkjent refusjon - ingen budsjettvirkning

Refusjonssøker argumenterer for at det ikke forventes noen virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Duodart. Dette begrunnes med at Duodart er ment å erstatte annen kombinasjonsbruk, først og fremst kombinasjonen

tamsulosin og finasterid, og at prisen på Duodart er den samme som for denne kombinasjonen.

Scenario 2-3: Duodart innvilges forhåndsgodkjent refusjon - fortrenger monoterapi 5-alfareduktasehemmer

Som nevnt over mener Legemiddelverket at det er en fare for at Duodart også vil fortrenge noe av det som er monoterapibehandling med 5-alfareduktasehemmer i dag. Det er imidlertid svært vanskelig å forutse i hvor stor grad dette kan skje. Det er derfor laget to scenarier (scenario 2 og 3 i tabellen over) med ulik grad av fortrenkning.

Scenario 2 og 3 er svært forenklet da de ikke tar høyde for refusjonsvilkåret om at alfablokkeren skal prøveseponeres etter 6-12 måneder. Studien til Barkin et al⁷ viste at hele 77 % av pasientene kunne seponere alfablokkeren etter 6 måneder med kombinasjonsbehandling, uten at LUTS-symptomene ble forverret.

I beregningene er det antatt samme fordeling i antall brukere mellom de to 5-alfareduktasehemmerne som i 2009: 15 % dutasterid og 85 % finasterid.

Scenario 4: Duodart innvilges *ikke* forhåndsgodkjent refusjon – individuell refusjon

Hvis Duodart ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon, blir prisen ikke redusert, og dagskostnaden blir NOK 8,99. Det kan da søkes om individuell refusjon for Duodart.

Dutasterid har heller ikke forhåndsgodkjent refusjon, mens finasterid har forhåndsgodkjent refusjon. Som nevnt over var fordelingen av antall brukere mellom disse to 5-alfareduktasehemmerne 15 % dutasterid (individuell refusjon) og 85 % finasterid (forhåndsgodkjent refusjon) i 2009. Dersom denne fordeling av markedet også antas mellom Duodart og løs kombinasjon av finasterid og tamsulosin, og at det i 2015 er totalt 5520 brukere av kombinasjonsbehandling, vil antall brukere av Duodart da være 828. Dette gir en kostnad for folketrygden på **NOK 2 716 958**.

Oppsummering

Forhåndsgodkjent refusjon er forbeholdt den pasientgruppen som trenger kombinasjonsbehandling, og som i dag bruker løs kombinasjon av alfablokker og 5-alfareduktasehemmer. Det er satt refusjonsvilkår i henhold til dette.

Legemiddelverket mener at den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid er under bagatellgrensen.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med dutasterid/tamsulosin (Duodart), med refusjonspris som angitt, oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 30-03-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Kirsti Hjelme
saksbehandler

REFERANSER

¹ Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ: Guidelines on Conservative Treatment of Nonneurogenic Male LUTS. European Association of Urology, 2010

² Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010

³ Naslund MJ, Miner M, A review of the clinical efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):17-25

⁴ McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec;349(25):2387-98

⁵ Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F; CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):123-31.

⁶ Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1192-202.

⁷ Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 α reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003 Oct; 44(4):461-6.