

| | | | | |
|------------|-----------------|------------|---------------|-----------------------|
| Deres dato | Deres referanse | Vår dato | Vår referanse | Seksjon/saksbehandler |
| | | 2005-10-31 | 200506318 | LØ/LR/ABH |

Refusjonsrapport

1. OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere darifenacin (Emsalex) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 40 litra a.

Indikasjon:

Symptomatisk behandling av urininkontinens og/eller økt vannlatingsfrekvens og urgency som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære.

Bakgrunn:

De vanligste formene for urininkontinens er stressinkontinens og urgeinkontinens eller en kombinasjon av disse (blandingsinkontinens). Urgeinkontinens er lekkasje på grunn av ufrivillige sammentrekninger i blæremuskelen. Dette kan skyldes nevrologisk sykdom som multippel sklerose eller sykdom i blæren som betennelse eller svulst. I de fleste tilfeller finner man ingen annen årsak til urgeinkontinens enn såkalt overaktiv blære¹.

Urininkontinens generelt opptrer hyppigst blant kvinner og eldre, og det er store variasjoner i prevalenstillene for denne tilstanden^{2,3}. Prevalenstillene varierer mellom 8 % og 52 %, alt etter hvilken populasjon som er spurt, definisjonen som er anvendt på urininkontinens og etter informasjon det er spurt om⁴. Det er generelt flest tilfeller av stressinkontinens, blandingsinkontinens kommer som nummer to og færrest tilfeller av urgeinkontinens^{2,3,4}.

De vanligste behandlingsformene mot urgeinkontinens involverer blæretrening, medikamentell behandling (dvs. behandling med tolterodin (Detrusitol SR), oxybutynin (Kentera) eller solifenacin (Vesicare)) eller operasjon.

Resultat:

Den innsendte kliniske dokumentasjonen viser at ved å bruke darifenacin i 12 uker kan man oppnå to - tre færre inkontinensepisoder per uke (median) sammenlignet med placebo, når man i utgangspunktet har 16-17 inkontinensepisoder per uke (median). De observerte forskjellene fra placebo var mindre hos menn enn hos kvinner. Effekten er liten sammenlignet med placebo, men er i følge en firmauavhengig metaanalyse på samme nivå som for andre antikolinergika.

Legemiddelverket anser darifenacin til å kunne være et kostnadseffektivt legemiddel, og et legemiddel som ikke vil medføre ekstra kostnader i forbindelse med en refusjon etter

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

§ 9. Det tas forbehold om at prisen per døgndose for darifenacin ikke må overstige prisen per døgndose for tolterodin for sammenlignbare styrker og pakningsstørrelser.

Vedtak:

Statens legemiddelverk har vedtatt at darifenacin innvilges refusjon etter § 9 punkt 40 litra a) med følgende forbehold:

Prisen per døgndose for darifenacin må ikke overstige prisen per døgndose for tolterodin for sammenlignbare styrker og pakningsstørrelser.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Og følgende refusjonsvilkår:

Refusjonen gjelder kun for motorisk hyperaktiv blære med lekkasje.

2. SØKNADSLOGG

| | | |
|-----------------|--|------------|
| Refusjonssøker: | Novartis | |
| Preparat: | Emselex | |
| Virkestoff: | darifenacin | |
| Indikasjon: | Symptomatisk behandling av urininkontinens og/eller økt vannlatingsfrekvens og urgency som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære | |
| ATC-nr: | G04 BD 08 | |
| Søknadsprosess: | Søknad mottatt Statens legemiddelverk: | 2005-05-18 |
| | Vedtak fattet den : | 2005-10-31 |
| | Saksbehandlingstid: 159 dager | |

3. INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1. Beskrivelse av det underliggende helseproblem

De vanligste formene for urininkontinens er stressinkontinens og urgeinkontinens eller en kombinasjon av disse (blandingsinkontinens). Urgeinkontinens er lekkasje på grunn av ufri-villige sammentrekninger i blæremuskelen. Dette kan skyldes nevrologisk sykdom som multipel sklerose eller sykdom i blæren som betennelse eller svulst. I de fleste tilfeller finner man ingen annen årsak til urgeinkontinens enn såkalt overaktiv blære¹.

Urininkontinens generelt opptrer hyppigst blant kvinner og eldre, og det er store variasjoner i prevalenstillene for denne tilstanden^{2,3}. Prevalenstillene varierer mellom 8 % og 52 %, alt etter hvilken populasjon som er spurt, definisjonen som er anvendt på urininkontinens og etter informasjon det er spurt om⁴. Det er generelt flest tilfeller av stressinkontinens, blandingsinkontinens kommer som nummer to og færrest tilfeller av urgeinkontinens^{2,3,4}.

De vanligste behandlingsformene mot urgeinkontinens involverer blæretrening, medikamentell behandling (dvs. behandling med tolterodin, oxybutynin eller solifenacin) eller operasjon.

3.2. Eksisterende behandlingsmuligheter

I Norge finnes flere preparater indisert mot overaktiv blære; tolterodin, oxybutynin og solifenacin. Alle ovennevnte preparater er muskarinreseptorantagonister som blokkerer acetylkolins virkning på blæremuskelen. En stor ulempe er at virkestoffene ikke virker 100 % selektivt på urinblæren. Selv om de har høyere selektivitet for urinblæren, så har de i tillegg effekt på spyttkjertelen, tarm og øye. Dette fører til bivirkninger som munntørighet, forstoppelse og sløret syn. Munntørighet er mest hyppig, og hovedgrunnen for avbrutt behandling. De uønskede antimuskarinerge effektene kan begrense doseringen slik at man ikke oppnår maksimal effekt.

Av ikke-medikamentell behandling kan pasientene ha nytte av blæretrening, bekkenbunnstrening, livsstilsråd og elektrostimulering.

4. BEHANDLING MED DARIFENACIN

Darifenacin er en selektiv muskarin M3 reseptor antagonist (M3 SRA) *in vitro*. M3 reseptoren er den viktigste subtypen som kontrollerer muskelkontraksjon i urinblæren. Det er ikke kjent om denne selektiviteten for M3 reseptoren vil være et klinisk fortrinn ved behandling av symptomer for overaktiv blære.

Effekt

Behandling med darifenacin ved doser på 7,5 mg og 15 mg daglig har blitt undersøkt i fire dobbeltblinde, fase III, randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos mannlige og kvinnelige pasienter med symptomer på overaktiv blære. En samlet analyse fra tre av studiene hvor behandling med både darifenacin 7,5 mg og 15 mg ble gitt, viste en statistisk signifikant større forbedring av det primære endepunktet, reduksjon i antall inkontinensepisoder etter 12 ukers behandling, sammenlignet med placebo⁵. Resultatene er presentert i Tabell 1.

Tabell 1: Samlet analyse fra tre fase III studier hvor faste doser av darifenacin 7,5 mg og 15 mg ble gitt.

| Dose | N | Inkontinensepisoder per uke | | | | 95% K I | P verdi ² |
|---|-----|-----------------------------|-----------------|----------------------------------|---|-------------|----------------------|
| | | Baseline (median) | Uke 12 (median) | Forandring fra baseline (median) | Forskjell fra placebo ¹ (median) | | |
| Darifenacin 7,5 mg <i>én gang daglig</i> | 335 | 16,0 | 4,9 | -8,8 (-68%) | -2,0 | (-3,6 -0,7) | 0,004 |
| Placebo | 271 | 16,6 | 7,9 | -7,0 (-54%) | -- | -- | -- |
| Darifenacin 15 mg <i>én gang daglig</i> | 330 | 16,9 | 4,1 | -10,6 (-77%) | -3,2 | (-4,5 -2,0) | <0,001 |
| Placebo | 384 | 16,6 | 6,4 | -7,5 (-58%) | -- | -- | -- |

¹ Hodges Lehmann estimat: median forskjell fra placebo i endring fra baseline

² Stratifisert Wilcoxon test for forskjell fra placebo.

Tabellen viser at ved å bruke darifenacin i 12 uker kan man oppnå to - tre færre inkontinensepisoder per uke (median) sammenlignet med placebo, når man i utgangspunktet har 16-17 inkontinensepisoder per uke (median). De observerte forskjellene fra placebo var mindre hos menn enn hos kvinner. Effekten er liten sammenlignet med placebo, men er i følge en firma-uavhengig metaanalyse på samme nivå som for andre antikolinergika.

Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene var munntørrhet, obstipasjon og dyspepsi.

5. EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV DARIFENACIN

Refusjonssøker har benyttet seg av en kostnadsminimeringsanalyse, med begrunnelse at darifenacin har effekt på samme nivå som de andre godkjente urologiske antikolinergika i Norge og at godkjent maksimalpris ikke er høyere. Søker benytter tolterodin og solifenacin som referansealternativ i den legemiddeløkonomiske analysen av darifenacin. Darifenacin finnes i styrkene 7,5 mg og 15 mg. Den anbefalte dosering for darifenacin er 7,5 mg per dag. For pasienter som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes til 15 mg daglig, basert på individuell respons.

5.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Tabellen nedenfor viser en sammenligning av pris per døgndose for darifenacin og tilsvarende preparater på det norske markedet: Tolterodin, solifenacin og oxybutynin.

Tabell 2: AUP-pris per døgndose for darifenacin og tilsvarende preparater på det norske markedet

| Preparat | Styrke | Dose per dag | Pakningsstørrelse | AUP-pris per døgndose |
|----------------------|-----------|------------------|-------------------|-----------------------|
| Darifenacin | 7,5 mg | 1 tablett daglig | 28 | 15,66* |
| Darifenacin | 7,5 mg | 1 tablett daglig | 98 | 14,77 |
| Darifenacin | 15 mg | 1 tablett daglig | 28 | 15,66* |
| Darifenacin | 15 mg | 1 tablett daglig | 98 | 14,77 |
| Tolterodin SR | 2 mg | 1 tablett daglig | 28 | 15,66 |
| Tolterodin SR | 4 mg | 1 tablett daglig | 28 | 15,66 |
| Tolterodin SR | 4 mg | 1 tablett daglig | 84 | 14,84 |
| Solifenacin | 5 mg | 1 tablett daglig | 30 | 15,46 |
| Solifenacin | 5 mg | 1 tablett daglig | 90 | 14,71 |
| Solifenacin | 10 mg | 1 tablett daglig | 30 | 18,74 |
| Solifenacin | 10 mg | 1 tablett daglig | 90 | 16,99 |
| Oxybutynin (plaster) | 3,9mg/24t | 2 plaster i uken | 8 | 17,26 |
| Oxybutynin (plaster) | 3,9mg/24t | 2 plaster i uken | 24 | 16,29 |

*Søker har redusert AUP-prisen per døgndose for darifenacin 28 pakning fra kroner 16,45 til samme AUP-pris per døgndose som for tolterodin 28 pakning, kroner 15,66. Dette er gjort for å oppfylle refusjonskriteriet om kostnadseffektivitet.

Tolterodin fikk redusert prisene på alle sine pakninger 2005-09-19. Vi har kun sammenlignet pris med tolterodin siden virkestoffet innehar 94 % av markedsandelene (beregnet ut fra forbruk de siste 12 månedene) for denne legemiddelgruppen, og er referansealternativet for alle legemidler innen denne gruppen. AUP-prisene på en- og tre-månederspakninger vil dermed maksimalt være henholdsvis kroner 15,66 og kroner 14,84.

Legemiddelverket er av den oppfatning at darifenacin kan være et kostnadseffektivt legemiddel, og et legemiddel som ikke vil medføre ekstra kostnader i forbindelse med en refusjon

etter § 9. Det tas forbehold om at prisen per døgndose for darifenacin ikke må overstige prisen per døgndose for tolterodin for sammenlignbare styrker og pakningsstørrelser.

6. KONKLUSJON

Statens legemiddelverk har vedtatt at darifenacin innvilges refusjon etter § 9 punkt 40 litra a) med følgende forbehold:

Prisen per døgndose for darifenacin må ikke overstige prisen per døgndose for tolterodin for sammenlignbare styrker og pakningsstørrelser.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Og følgende refusjonsvilkår:

Refusjonen gjelder kun for motorisk hyperaktiv blære med lekkasje.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Oddvar Solli (e.f.)
fung. seksjonssjef

Aase Britt Holmboe
forsker

7. REFERANSER

¹ Truls E. Bjerklund Johansen. Medikamenter mot urininkontinens. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 178-9

² A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: The Norwegian EPINCONT Study. Journal of Clinical Epidemiology, Volume 53, Issue 11, Pages 1150-1157 Y. Hannestad

³ Hunskaar S, Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. I: Abrams P, Khoury S, Wein A, red. Incontinence: Plymouth: Health Publications, 1999: 199 - 226.

⁴ Kari Bø. Bekkenbunnstrening og urininkontinens - tren deg tett! Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3583-9 utg

⁵ <http://www.legemiddelverket.no/forskrivere/anmeldelser/Emselex-2005-05-12.htm>