

## Refusjonsrapport -

### 1 Oppsummering

**Formål:** Å vurdere preparat 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 urgeinkontinens og/eller økt vannlatingshyppighet og -trang som kan forekomme hos pasienter med ustabil 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 blære<sup>1</sup>. Urininkontinens generelt opptrer hyppigst blant kvinner og eldre, og det er store variasjoner i prevalenstallene for denne tilstanden<sup>2, 3</sup>. Prevalenstallene varierer mellom 8 % og 52 %, alt etter hvilken populasjon som er spurt, definisjonen som er anvendt på urininkontinens og etter informasjon det er spurt om<sup>4</sup>. Det er generelt flest tilfeller av stressinkontinens, blandingsinkontinens kommer som nummer to og færrest tilfeller av urgeinkontinens<sup>2, 3, 4</sup>. De vanligste behandlingsformene mot overaktiv blære involverer blæretrening, medikamentell behandling (dvs. behandling med tolterodin (Detrusitol SR) eller solifenacin (Vesicare)) eller operasjon.

**Resultat:** Resultater fra flere studier viser en tilsvarende effekt- og bivirkningsprofil for oxybutynin (Kentera) 3,9 mg/24 timer depotplaster og tolterodin (Detrusitol SR) 4 mg depotkapsler. Dette impliserer at en kostnadsminimeringsanalyse kan brukes for å finne kostnadseffektivitetsraten til oxybutynin (Kentera), dersom det også tas høyde for bivirkningsprofilen. Legemiddelverket er av den oppfatning at oxybutynin (Kentera) er et kostnadseffektivt legemiddel, og et legemiddel som ikke vil medføre ekstra kostnader i forbindelse med en refusjon etter § 9.

**Vedtak:** Oxybutynin (Kentera) innvilges refusjon etter § 9 punkt 40 litra a) med følgende forbehold: Kostnadene ved oxybutynin (Kentera) skal ikke overstige referansealternativets (tolterodin (Detrusitol SR) og solifenacin (Vesicare)) vektete pris.

## 2 Søknadslogg

Refusjonssøker: UCB Pharma A/S.

Preparat: Kentera  
Virkestoff: Oxybutynin  
Indikasjon: Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller økt vannlatingshyppighet og -trang som kan forekomme hos pasienter med ustabil blære.

ATC-nr: G04 BD 04  
Søknadsprosess: Søknad mottatt og funnet valid hos Statens legemiddelverk: 2004-12-08  
Vedtak fattet: 2005-03-31  
Saksbehandlingstid: 113 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 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 blære<sup>1</sup>.

Urininkontinens generelt opptrer hyppigst blant kvinner og eldre, og det er store variasjoner i prevalenstillene for denne tilstanden<sup>2,3</sup>. 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 om<sup>4</sup>. Det er generelt flest tilfeller av stressinkontinens, blandingsinkontinens kommer som nummer to og færrest tilfeller av urgeinkontinens<sup>2,3,4</sup>.

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

### 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

I Norge finnes to preparater indisert mot overaktiv blære, tolterodin (Detrusitol SR) og solifenacin (Vesicare). Begge preparatene er kompetitive, spesifikke muskarinreseptorantagonister som blokkerer acetylkolins virkning på blæremuskelen. De har høyest affinitet for urinblæren, men i tillegg har de noe effekt på spyttkjertelen, tarm og øye. Dette fører til bivirkninger som munntørrehet, forstoppelse og sløret syn.

Tolterodin (Detrusitol SR) depotkapsler doseres en gang daglig. Anbefalt startdose er 4 mg.

Solifenacin (Vesicare) tabletter doseres en gang daglig. Anbefalt startdose er 5 mg.

Begge preparatene er i dag alternativ ved medikamentell behandling av urgeinkontinens. Det ytes refusjon for denne indikasjonen fra folketrygden etter § 9 punkt 40 litra a.

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

#### 4 Behandling med oxybutynin (Kentera)

Oxybutynin (Kentera) er et depotplaster som doseres to ganger i uken. Hvert depotplaster inneholder 36 mg oxybutynin. Plasterflaten er 39 cm<sup>2</sup>, og plasteret frigjør nominelt 3,9 mg oxybutynin per 24 timer.

Klinisk effekt:

Klinisk effekt ble ved medisinsk godkjenning vurdert ut fra en støttende fase II-studie (studie 1) og to pivotale fase III-studier (studie 2 og 3) hos pasienter med urge-inkontinens<sup>5</sup>. Det var totalt 957 pasienter med i studiene. Studie 1 og 2 var placebokontrollerte mens studie 3 i tillegg hadde tolterodin (Detrusitol SR) depotkapsler som sammenligning. Reduksjon i antall ukentlige inkontinensepisoder (primære måleparameter), hyppighet av vannlating og restvolum i blæren ble evaluert. Oxybutynin (Kentera) førte til en konsistent bedring av symptomene på overaktiv blære sammenlignet med placebo, og viste tilsvarende effektresultater vs. tolterodin (Detrusitol SR) depotkapsler. Tabellen nedenfor viser effektresultatene av den primære måleparameteren fra studie 3:

Tabell 1: Daglige episoder av urininkontinens ved baseline og endring fra baseline til studieslutt.

	Placebo N = 117	Tolterodine N = 123	Oxybutynin TDS N = 121
<b>Number of urinary incontinence episodes per day at baseline (Visit 3)</b>			
Mean (SD)	5.0 (3.2)	5.0 (2.9)	4.7 (2.9)
Median	4.0	4.0	4.0
<b>Change from baseline in number of urinary incontinence episodes per day (endpoint)</b>			
Mean (SD)	-2.1 (3.0)	-3.2 (2.8)	-2.9 (3.0)
Median	-2.0	-3.0	-3.0
P-value versus placebo comparing least squares adjusted means		0.0011	0.0137
95% CI for the difference between Tolterodine and Oxybutynin TDS for median change from baseline			(-1.0, 0.0)

Source: Table 14.2.1.1.2; Listing 16.2.7.1.2; Double-blind period, mITT cohort

Sikkerhet:

De vanligste bivirkningene for oxybutynin (Kentera) var reaksjon på applikasjonsstedet og munntørhet. Andre antikolinerge sideeffekter enn munntørhet oppstod i liten grad. Oxybutynin (Kentera) depotplaster viste en signifikant høyere insidens av reaksjoner på applikasjonsstedet vs. placebo-plaster. Denne bivirkningen forsvant imidlertid stort sett av seg selv ved seponering av behandling, og representerte ingen signifikant sikkerhetsrisiko. Det var 8,4 % pasienter som fikk oxybutynin (Kentera) depotplaster som avbrøt behandling på grunn av reaksjoner på applikasjonsstedet. Oxybutynin (Kentera) depotplaster viste en lavere insidens av munntørhet vs. tolterodin (Detrusitol SR) depotkapsler, henholdsvis 4,1 % vs. 7,3 %.

## 5 En legemiddeløkonomisk analyse av oxybutynin (Kentera)

Refusjonssøker benytter tolterodin (Detrusitol SR) som referansealternativ i den legemiddeløkonomiske analysen av oxybutynin (Kentera). Legemiddelverket er enig i dette ettersom tolterodin (Detrusitol SR) var det eneste produktet i Norge mot urgeinkontinens på tidspunkt for refusjonssøknaden. I mellomtiden har solifenacin (Vesicare) i styrkene 5 mg og 10 mg også fått refusjon. 5 mg tablett som står for om lag 70 % av salget, er vesentlig billigere enn tolterodin (Detrusitol SR). Med tilsvarende dokumentert behandlingseffekt som referansealternativet tolterodin (Detrusitol SR), er kostnadsaspektet avgjørende for kostnadseffektivitetsraten.

Hvorvidt oxybutynin (Kentera), som tas to ganger i uken, gir bedre compliance enn tolterodin (Detrusitol SR) kan diskuteres. Refusjonssøker dokumenterer ikke en slik forskjell, men det er ikke avgjørende for en kostnadsminimeringsanalyse.

### 5.1 Kostnader

#### 5.1.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

Refusjonssøker tar bare for seg de direkte kostnadene i forbindelse med den legemiddeløkonomiske analysen. Legemiddelverket mener dette er et fornuftig valg, ettersom analysen er en kostnadsminimeringsanalyse. De direkte kostnadene medregnet er medikamentelle kostnader, legevisitt, sykehusinnleggelse og bleier. I tillegg forsøker refusjonssøker å kartlegge kostnaden ved en ulikhet i bivirkningsprofilen mellom referansealternativene. Dette er langt mer usikre estimat. De vanligste bivirkningene ved antikolinerge preparater er munntørrehet, forstoppelse, magesmerter, hodepine og pruritus. I tillegg vil det søkte preparatets legemiddelform, depotplaster, være beheftet med reaksjoner på applikasjonsstedet. Hva kostnadene er av en eventuell behandling av disse, andel av pasienter med bivirkninger som faktisk lar seg behandle, og forskjellen mellom referansealternativene er svært usikkert. I en kostnadsminimeringsanalyse er det tilstrekkelig å få bekreftet tilsvarende antall bivirkning og alvorlighet, samt en lik eller lavere kostnad enn referansealternativet. Dette er grunnen til at årlig direktekostnad (som uthevet i tabell 2) er den mest interessante.

Tabell 2: Gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient ved ulik behandling.

	oxybutynin	tolterodin
<b>Årlig direktekostnad per pasient</b>	<b>8 218,3</b>	<b>8 298,3</b>
Årlig kostnad grunnet AE	77,2	222,3
Årlig kostnad totalt	8 295,5	8 520,6
Merkostnad i NOK	- 225,1	

#### 5.1.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Resultater fra flere studier viser en tilsvarende effekt- og bivirkningsprofil for oxybutynin (Kentera) 3,9 mg/24 timer depotplaster og tolterodin (Detrusitol SR) 4 mg depotkapsler. Dette impliserer at en kostnadsminimeringsanalyse kan brukes for å finne kostnadseffektivitetsraten til oxybutynin (Kentera), dersom det også tas høyde for bivirkningsprofilen. Ved å se tabell 1 og tabell 2 i sammenheng, fremstår oxybutynin (Kentera) som en behandling med tilnærmet lik effekt og kostnader som referansealternativet.

## 6 Konklusjon

Legemiddelverket er av den oppfatning at oxybutynin (Kentera) er et kostnadseffektivt legemiddel, og et legemiddel som ikke vil medføre ekstra kostnader i forbindelse med en refusjon etter § 9. Det må tas forbehold om at kostnadene ved oxybutynin (Kentera) ikke skal overstige referansealternativets (tolterodin (Detrusitol SR) og solifenacin (Vesicare)) vektete pris. Dette kan forekomme dersom salgsandelen solifenacin (Vesicare) 5 mg overtar en betydelig del av markedet. I så tilfellet vil oxybutynin (Kentera) være mer kostbart enn referansealternativet og dermed ikke refunderbart.

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Erik Hviding  
seksjonssjef

Aase- Britt Holmboe  
forsker

Thomas Hansen  
forsker

## 7 Referanser

---

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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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.

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

<sup>5</sup> MRP-rapport for Kentera