

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 OSLO

Deres ref.: Anne Græsdaahl, Pål Ivar Graff	Dato: 22.06.2017	Vår ref.: 17/00446-5	Saksbehandlere: David Mwaura
--	----------------------------	--------------------------------	--

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 20-12-2016 om forhåndsgodkjent refusjon for *desmopressin (Nocdurna)* 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 legemiddelforskriftens § 14-21 er følgende vedtak fattet:

Desmopressin (Nocdurna) innvilges ikke generell refusjon etter folketrygdlovens § 5-14. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

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

Begrunnelse

Legemiddelverket har vurdert hvorvidt prioriteringskriteriene er oppfylt for behandling med desmopressin ved nokтури.

Desmopressin (Nocdurna) er indisert til symptomatisk behandling av nokтури grunnet idiopatisk nattlig polyuri hos voksne.

Ferring har søkt om forhåndsgodkjent refusjon ifølge blåreseptforskriftens § 2 for ICPC-kode U02 Hyppig vannlating og ICD-kode R35 Polyuri, Nokturi.

Ferring foreslår refusjon med følgende vilkår:

- Livsstilsendring uten tilstrekkelig resultat må være forsøkt og dokumentert før behandling initieres.
- Refusjon ytes kun til pasienter ≥ 65 år med ≥ 2 nattlig oppvåkninger grunnet nattlig polyuri (nattlig urinvolum må være $\geq 33\%$ av døgnurinvolumet).



- Behandling skal evalueres etter tre måneder, og pasienter som ikke opplever effekt, skal avslutte behandlingen.

Hverken ICPC-kode U02 eller CD-kode R35 er per i dag oppført på listen over forhåndsgodkjent refusjonspunkter. Innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i aktuell vurdering vil dermed innebære at det opprettes et nytt refusjonspunkt.

Legemiddelverket har vurdert den ansøkte subpopulasjonen pasienter ≥ 65 år med ≥ 2 nattlige oppvåkninger grunnet nattlig polyuri. Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til sykdommens alvorlighet, oppfyller ikke Nocurna kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon

UTFYLLENDE BEGRUNNELSE

Alvorlighetsgrad får betydning for to av kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon:

- a) – legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- d) – kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling

Kriterium a) - legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom

Legemiddelverket mener at desmopressin vil brukes til behandling av nokturi grunnet nattlig polyuri.

Legemiddelverket fant det i en tidligere vurdering¹ tvilsomt at nokturi er å regne som alvorlig i seg selv. Oppvåkning om natten en eller flere ganger er en del av aldringsprosessen, og problem med nokturi kan minimaliseres ved hjelp av atferdsendringer (toalettbesøk før leggetid, væskerestriksjon, ikke kaffe/te/alkohol etter klokken 18.00 om kvelden etc.).

Innsendt dokumentasjon

Ferring mener at nokturi har en betydelig innvirkning på pasientenes hverdag da det medfører søvnforstyrrelser, nedsatt livskvalitet, reduksjon i arbeidsproduktivitet og begrensninger i daglige aktiviteter. Ferring mener videre det er vist sammenheng mellom nokturi og økt morbiditet og mortalitet, økt risiko for fallulykker og påfølgende frakturer.

Søvnforstyrrelser – Ferring viser til en dansk studie der spørreskjema ble sendt til 4000 personer, i alderen 60-80 år, der det blant de med søvnforstyrrelser rapporteres at nokturi er den hyppigste årsaken til søvnforstyrrelser (hos 77% av menn og 74% av kvinner) [1].

¹ Rapport og anbefaling fra Statens legemiddelverk vedrørende søknad om opptak av preparat på listen over refusjonsberettigede legemidler etter § 9 i forskrift om godtgjørelse av utgifter til viktige legemidler 02-12453-3



Livskvalitet – dette var et endepunkt i de to studiene som ligger til grunn for effekt [2, 3]. Ferring viser imidlertid til en annen studie som undersøker livskvalitet ved nokturni [4].

Ferring viser til at nokturni gir reduksjon i arbeidsproduktiviteten.

Fall og frakturer – Ferring viser til studier som viser økt risiko for falltendens hos pasienter med nokturni, der det er sammenheng mellom antall vannlatinger og økt falltendens [5, 6]. Ferring mener at økt falltendens fører til økt risiko for frakturer og viser til en svensk studie med gjennomsnittsalder 73 år. Kostnader forbundet med fall og frakturer i den helseøkonomiske analysen er koblet til, og modellert som en del av, parameteren «antall vannlatinger». Reduksjon i helsenytte forbundet fall og frakturer er ikke modellert direkte i analysen.

Ferring viser videre til at risiko for å falle øker fra 10% hos pasienter som ikke har nokturni til 21% av pasienter med ≥ 3 episoder med nattlig vannlating per natt.

Mortalitet – Ferring viser til at denne pasientgruppen har høyere mortalitet enn befolkningen for øvrig. Ferring forklarer dette med økt risiko for fall.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener sammenhengen mellom antall nattlige vannlatinger (nokturni), fall, fraktur og død ikke er tilstrekkelig dokumentert.

Mortalitet – Legemiddelverket mener at det kan være flere årsaker til at mortaliteten for ansøkt pasientpopulasjonen er høyere enn befolkningen for øvrig, blant annet forventes det høyere mortalitet siden det er en eldre pasientpopulasjon. Legemiddelverket mener Ferring ikke har vist kausalitet mellom nokturni–fall–død.

Produktivitet og daglig aktivitet – Legemiddelverket mener sammenhengen mellom nokturni og nedsatt produktivitet og daglig aktivitet ikke er tilstrekkelig dokumentert, og videre at reduksjon i produktivitet er lite relevant siden pasientene i metodevurderingen er ≥ 65 år og det forventes derfor at en ubetydelig andel er i arbeid.

Livskvalitet – Legemiddelverket kan ikke se at resultatene i den refererte studien er korrekt gjengitt, det er lavere tap i nytte knyttet til nokturni enn Ferrings oppgitte tall tilsier. I studien blir det anført at forskjellen i nytte kan være påvirket av flere faktorer enn nokturni, som metoden for datainnsamling, komorbiditeter, inntekt og alder. Forfatterne har gjort en regresjonsmodell som tar hensyn til deltagernes kliniske og demografiske karakteristikk samt bias grunnet datainnsamlingsmetoden. De finner da at nokturni (≥ 2 vannlatinger pr natt) er assosiert med nedgang i livskvalitet på 0,0134 målt med EQ-5D. Legemiddelverket legger dessuten vekt på at livskvalitetsdataene er hentet fra en yngre populasjon, deltagernes gjennomsnittsalder er 65 år, mens ansøkt pasientpopulasjon er ≥ 65 år og gjennomsnittsalder vil være betydelig høyere.

I innsendte klinisk dokumentasjon på relativ effekt (CS40 og CS41) ble pasienter i begge armer gitt informasjon om atferdsendring i tillegg til å motta intervensjonen eller placebo. Resultatene fra studiene viser ingen signifikante forskjeller på effekt mellom behandling med desmopressin og placebo etter 3 måneder ($p=0,12$ i CS40 og $p=0,05$ i CS41), noe som



kan tyde på at atferdsendring er tilstrekkelig effektiv hos aktuelle pasientpopulasjon. I én av studiene Ferring sendte inn, viser resultatene at det er 19% og 9% av deltagerne med nokturni (av hhv menn og kvinner) som har konsultert lege for nokturni. Dette kan tyde på at symptomene ikke anses som særlig bryssomme, og aksepteres som en del av aldringsprosessen [1].

Oppsummert mener Legemiddelverket:

Gitt den dokumentasjon som foreligger mener Legemiddelverket at hovedhensikten med desmopressinbehandling for pasienter ≥ 65 år er å behandle plager eller ubehag forbundet med nattlig vannlating med søvn før og etter. Ferring har ikke vist tilstrekkelig dokumentasjon som viser sammenheng mellom behandling med desmopressin og forebygging av fall, frakturer og død i ansøkt populasjon. Det er derfor tilstanden nokturni som vi har vurdert for alvorlighet, ikke tilstand fall, fraktur og død.

Legemiddelverket mener at desmopressin ikke oppfyller kriterium a om behandling av alvorlige sykdommer eller risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom.

Kriterium d) - kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter ≥ 65 år med ≥ 2 nattlige oppvåkninger grunnet nattlig polyuri.

Innsendt dokumentasjon

Ferring har beregnet prognosetap ved å benytte modellen av Arneberg (2012). Forventet levealder antas å være lik normalbefolkningen.

Videre har Ferring beregnet alvorlighet for hele pasientpopulasjonen i CS40[3] og CS41[2] studiene. Beregningen er gjort separat for kvinner og menn og median alder fra CS40 og CS41 studiene er brukt (hhv 64 og 61 år). Kvalitets justerte leveår for dagens behandling (placebo behandling) er hentet fra innsendte helseøkonomisk modell. Ferring har beregnet en absolutt prognosetap (APT) på 2,30 år for kvinner og 2,91 år for menn.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener beregningene av prognosetap og alvorlighet skal gjenspeile pasientpopulasjonen det søkes refusjon for. Derfor tar Legemiddelverkets beregninger utgangspunkt i gruppen ≥ 65 år.

Legemiddelverket har gjort egne beregninger av prognosetap ved å bruke QALY-resultater fra Ferrings hovedanalysen, og en pasientpopulasjon som er i gjennomsnitt 70 år. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 0,43 QALY for kvinner og 0,57 QALY for menn. Legemiddelverket mener prognosetap ved nokturni hos den ansøkte pasientpopulasjonen er lav, også uten at vi har gjort endringer i modellen som trolig vil være nødvendig. Særlig gjelder dette hvordan effekten er ekstrapolert i intervensjons- og komparatorarm.



Etter en totalvurdering av alvorlighet, inkludert anslag for alvorlighetsgrad samt at Ferring ikke har vist tilstrekkelig dokumentasjon som viser sammenheng mellom behandling med desmopressin og forebygging av fall, frakturer og død i ansøkt populasjon mener Legemiddelverket at nokturni ikke kan anses som en alvorlig sykdom, eller fører til store helsemessige komplikasjoner.

Kriteriene for langvarighet av behandling, dokumentert relevant klinisk effekt og kostnadseffektivitet, herunder den helseøkonomiske modellen, er ikke vurdert.

Refusjon innvilges ikke. Det er ikke sannsynlighetsovervekt for at behandling med desmopressin (Nocdurna) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon jf. legemiddelforskriftens § 14-13.

Legemiddelverket finner derfor at *desmopressin (Nocdurna)* ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 27-12-2016. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 177 dager.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no.

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

Begrepet forretningshemmelighet er ikke definert nærmere. I Ot. prp. nr. 70 (1991-92) side 39 er ikke bestemmelsen nærmere kommentert ut over at det vises til at den svarer til taushetspliktsbestemmelsen i § 45 i den tidligere lov 20. juni 1964 nr. 5 om legemidler og gifter m.v. Forarbeidene til den tidligere loven gir heller ikke særlig veiledning om bestemmelsens rekkevidde, jf. Ot.prp.nr. 28 (1963-64) side 20 og Innstilling II fra Komiteen til revisjon av apoteklovgivningen m.v. side 46.

Justisdepartementets lovavdeling har med hensyn til vår taushetspliktbestemmelse uttalt følgende:



"Selv om det i taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven § 30 siste punktum uttrykkelig er bestemt at forvaltningsloven §§ 13-13 e ikke gjelder og legemiddeloven § 30 er annerledes formulert enn taushetspliktsbestemmelsen i forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2, antar vi at taushetspliktsbestemmelsen i legemiddeloven bør tolkes i overensstemmelse med den korresponderende bestemmelsen i forvaltningsloven. Det gjelder dermed etter vår oppfatning også i forhold til legemiddeloven § 30 et krav om at det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysninger om drifts- og forretningsforhold for at slike opplysninger skal være undergitt taushetsplikt Dette innebærer at opplysninger om drifts- og forretningsforhold ikke vil være taushetsbelagte etter legemiddeloven § 30 selv om opplysningene ikke er kjent utenfor vedkommende foretak dersom det ikke vil kunne føre til økonomisk tap eller redusert gevinst for foretaket at opplysningene røpes, enten direkte eller ved at konkurrenter utnytter opplysningene. Dette synes også å følge av begrepet "hemmelighet" i § 30. Det er neppe en naturlig forståelse av ordet å forstå det slik at det omfatter alt som ikke de facto er kjent utenfor vedkommende foretak. Begrepet må kvalifiseres til å omfatte bare det som av hensyn til drifts- og forretningsinteresser ikke bør bli kjent.

Vi nevner ellers at allmenne hensyn kan tilsi at opplysninger som det er av konkurransemessig betydning å hemmeligholde likevel ikke er taushetsbelagte. Dette vil særlig kunne være aktuelt hvis det er tale om opplysninger som avdekker kritikkverdige forhold som kan skade foretakets stilling gjennom negative reaksjoner i markedet."

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om rapporten må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Statens legemiddelverk vil ikke publisere rapporten før klagefristen er utløpt. Påklages avslaget til Helse- og omsorgsdepartementet, vil publisering tidligst skje etter departementets endelige avgjørelse i saken.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

David Mwaura
Anne Marthe Ringerud

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet: postmottak@hod.dep.no
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Harald.Lislevand@helsedir.no
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, helene.winde@helfo.no
Helseklage v/joau@helseklage.no

Referanser

1. Bing, M.H., et al., *Prevalence and bother of nocturia, and causes of sleep interruption in a Danish population of men and women aged 60–80 years*. BJU international, 2006. **98**(3): p. 599-604.
2. Weiss, J.P., et al., *Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study*. The Journal of urology, 2013. **190**(3): p. 965-972.
3. Sand, P.K., et al., *Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study*. The Journal of urology, 2013. **190**(3): p. 958-964.
4. Andersson, F., et al., *Assessing the impact of nocturia on health-related quality-of-life and utility: results of an observational survey in adults*. Journal of Medical Economics, 2016. **19**(12): p. 1200-1206.
5. Asplund, R., *Hip fractures, nocturia, and nocturnal polyuria in the elderly*. Archives of gerontology and geriatrics, 2006. **43**(3): p. 319-326.
6. Bliwise, D.L., et al., *Nocturia and disturbed sleep in the elderly*. Sleep medicine, 2009. **10**(5): p. 540-548.