

# Refusjonsrapport - Toviaz til behandling av overaktiv blære med og uten lekkasje.

## 1 Oppsummering

**Formål:** Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for fesoterodin (Toviaz) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

**Medisinsk godkjent indikasjon:** Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære.

### Refusjonsinformasjon:

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

**Bakgrunn:** Det søkes om refusjon for behandling av overaktiv blære med og uten lekkasje. I dag ytes det kun refusjon til behandling av overaktiv blære når det gir utslag i urgeinkontinens, det vil si overaktiv blære med lekkasje. Legemiddelverket har derfor vurdert de to tilstandene det søkes refusjon for hver for seg.

### Resultat:

Overaktiv blære med lekkasje/urgeinkontinens: Fesoterodin er sammenlignet med tolterodin SR i en studie som danner grunnlaget for en kostnadsminimeringsanalyse. Fesoterodin viser tilsvarende effekt som tolterodin SR på reduksjon i antall vannlatinger og antall lekkasjer. Det antas ikke noen økning i kostnader ved bruk av fesoterodin fremfor tolterodin SR.

Overaktiv blære uten lekkasje: Behandling av overaktiv blære uten lekkasje har ikke refusjon. For å kunne refundere utgifter til denne behandlingen må effekten stå i et rimelig forhold til kostnadene. Den vedlagte kostnadsminimeringsanalysen gir ikke grunnlag for å vurdere hvorvidt dette er tilfelle.

**Vedtak:** Statens legemiddelverk vedtar at fesoterodin innvilges forhåndsgodkjent refusjon for behandling av urgeinkontinens med lekkasje, under betingelsen av at prisen for en daglig dose av fesoterodin er lavere eller lik prisen for en daglig dose av tolterodin SR. Det innvilges ikke refusjon for fesoterodin for behandling av overaktiv blære uten lekkasje.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

## Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering .....	1
	Innholdsfortegnelse .....	2
2	Søknadslogg .....	3
3	Introduksjon/Bakgrunn.....	3
3.1	Urgeinkontinens og overaktiv blære uten lekkasje.....	3
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter .....	4
3.2.1	Ikke-medikamentell behandling [5] .....	4
3.2.2	Medikamentell behandling .....	4
4	Behandling med fesoterodin.....	4
4.1	Effekt.....	4
4.2	Bivirkninger.....	5
5	En legemiddeløkonomisk analyse av fesoterodin .....	5
5.1	Søkers legemiddeløkonomiske analyse.....	5
5.2	Kostnader og kostnadseffektivitet .....	6
5.2.1	Urgeinkontinens .....	6
5.2.2	Overaktiv blære uten lekkasje .....	6
6	Konklusjon .....	7
7	Referanser.....	7

## 2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Pfizer A/S Postboks 3 1324 Lysaker	
Preparat:	Toviaz	
Virkestoff:	fesoterodin	
Indikasjon:	Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære.	
ATC-nr:	G 04 BD 11	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	30-11-2007
	Evt. opphold i saksbehandlingen:	
	Vedtak fattet:	14-05-2008
	Saksbehandlingstid:	159 dager

## 3 Introduksjon/Bakgrunn

### 3.1 Urgeinkontinens og overaktiv blære uten lekkasje

Overaktiv blære er i følge International Continence Society (ICS) urge med eller uten samtidig urinlekkasje, vanligvis med hyppig vannlating og nokturni (nattlig vannlating) [1]. Urge kjennetegnes ved at pasienten får en plutselig og sterk trang til å late vannet. Legemiddelhåndboken deler urge inn i to typer, motorisk og sensorisk urge. Ved motorisk urge ledsages trangten til vannlating av sammentrekninger i lukkemuskelen til urinblæren. Disse sammentrekningene vil som oftest føre til urinlekkasje. Lekkasjen vil variere i størrelse og kan være fra dråper til desiliter. Ved sensorisk urge er det ingen sammentrekninger i lukkemuskelen og pasienten vil derfor sjelden oppleve inkontinens [2]. Pasienten kan allikevel oppleve å måtte late vannet ofte, som følge av trangten.

Prevalensen av overaktiv blære både med og uten lekkasje øker med alder, men på grunn av ulike definisjoner og varierende kriterier er det vanskelig å fastslå hvor stor prevalensen er. Dette gjelder spesielt overaktiv blære uten lekkasje, da diagnosen først og fremst settes ut fra pasientenes subjektive oppfatning av å ha stor trang til å måtte late vannet ofte. De ulike beregnede prevalensene for overaktiv blære i Norge varierer fra 8 til 52 % [3].

Urgeinkontinens oppstår som regel hos kvinner og oppleves sjelden av menn under 60 år. Hos kvinner over 20 år fant Hannestad et al en prevalens av urgeinkontinens på 2,8 % og blandingsinkontinens på 9 % [4]. Det antas at ca 20 % av alle over 65 år har overaktiv blære [5].

Overaktiv blære uten lekkasje kan se ut til å være noe mer vanlig hos menn enn hos kvinner. Irwin et al telefonintervjuet 19 165 personer i Tyskland, Canada, Sverige, Italia og Storbritannia. De benyttet den siste definisjonen fra ICS på overaktiv blære [1] og fant at prevalensen av overaktiv blære uten lekkasje var 8 % hos menn og 6,5 % hos kvinner [6]. Stewart et al fant tilsvarende prevalens på 13,4 % hos menn og 7,6 % hos kvinner i USA [7].

### 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Overaktiv blære uten lekkasje og urgeinkontinens behandles som oftest med muskarinreseptorantagonister og eventuelt blæretrening.

#### 3.2.1 Ikke-medikamentell behandling [5]

Gjennom blæretrening kan pasienten styrke sfinktermuskulaturen og øke blærevolumet slik at antall toalettbesøk og lekkasjer reduseres. Blæretrening gjøres ved systematisk å utsette toalettbesøk et visst antall minutter som etter hvert økes. Blæretrening har vist effekt i kontrollerte studier og anbefales ofte i kombinasjon med en muskarinreseptorantagonist. Det kan også være gunstig med bekkenbunnstrening, spesielt for de med blandingsinkontinens, det vil si både urgeinkontinens og stressinkontinens\*.

For personer med stort væskeinntak kan det være aktuelt med væskerestriksjon.

#### 3.2.2 Medikamentell behandling

I Norge finnes flere muskarinreseptorantagonister som er indisert for symptomatisk behandling av urgeinkontinens og hyppig vannlatin; tolterodin, darifenacin, solifenacin og oxybutynin. Sistnevnte virkestoff foreligger som plaster, mens alle de andre er i tablettform. Muskarinreseptorantagonistene blokkerer acetylkolins virkning på blæremuskulaturen, og hindrer dermed ufrivillige sammentreknings. Vannlatingstrangen utsettes og urinblærens kapasitet økes. Behandlingen er kun symptomatisk og effekten relativt liten [8].

Virkestoffene virker ikke selektivt på muskarinreseptorer i urinblæren, men påvirker også muskarinreseptorene i spyttkjertel, tarm og øyne. Dette fører til bivirkninger som munntørrhet, forstoppelse og sløret syn. Munntørrhet og hodepine er de mest hyppige bivirkningene, med en forekomst på henholdsvis 40 % og 10 % [5]. De uønskede antimuskarinerge effektene kan begrense doseringen slik at pasienten ikke oppnår maksimal effekt.

## 4 Behandling med fesoterodin

Fesoterodin er en kompetitiv, spesifikk muskarinreseptorantagonist. Den blir i stor grad hydrolysert av uspesifikke plasmaesteraser til 5-hydroksymetylderivatet, dens primære aktive metabolitt. Denne metabolitten er også hovedmetabolitten til tolterodin [9]. Søker hevder at fesoterodin har mindre first-pass metabolisme, slik at pasientene oppnår bedre effekt med lavere konsentrasjoner enn ved behandling med tolterodin.

### 4.1 Effekt

Det er gjort en studie der fesoterodin 4 og 8 mg er sammenlignet med placebo og tolterodin SR 4 mg [10]. Tabell 1 viser noen resultater fra studien. Primære endepunkt var antall vannlatinger per døgn, antall urgeinkontinensepisoder per døgn og behandlingsrespons. Behandlingsresponsen ble målt ved at pasienten ble spurt om tilstanden etter gjennomført studie sammenlignet med før studien var blitt: 1) betydelig forbedret, 2) forbedret, 3) uendret eller 4) forverret. Deltagere som svarte 1 eller 2 ble det betraktet som respondere, mens

---

\* Stressinkontinens er urinlekkasjer som skyldes mekanisk svikt i urinrørets lukkemuskel og/eller støtteapparat.

deltagere som svarte 3 eller 4 ble betraktet som ikke-respondere. Sekundære endepunkt var tømmingsvolum, antall urgencyepisoder, antall dager uten inkontinens per uke og bivirkninger.

Tabell 1: Baselineverdier og endring fra baseline til studieslutt i primære og noen sekundære endepunkt fra Chapple et al [10].

	placebo	fesoterodin 4 mg	fesoterodin 8 mg	tolterodin SR 4 mg
antall vannlatinger per døgn ved baseline	12	11,6	11,9	11,5
reduksjon i antall vannlatinger per døgn	-0,95	-1,76	-1,88	-1,73
antall episoder med urgeinkontinens per døgn ved baseline	3,7	3,8	3,7	3,8
reduksjon i antall episoder med urgeinkontinens per døgn	-1,14	-1,95	-2,22	-1,74
opplevd behandlingsrepons	53 %	75 %	79 %	72 %
antall dager uten inkontinens per uke ved baseline	0,8	0,8	0,6	0,6
antall dager uten inkontinens per uke	2,07	2,84	3,32	2,48

Deltagerne i behandlingsarmene viste statistisk signifikant større bedring på alle primære og sekundære endepunkt enn deltagerne i placeboarmen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i noen av effektmålene mellom behandlingsarmene.

## 4.2 Bivirkninger

Bivirkningene ved bruk av fesoterodin er som ved bruk av de andre muskarinreseptorantagonistene; munntørrhet, øyetørrhet, dyspepsi og forstoppelse. I sammenligningsstudiene mot tolterodin, ble det ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i bivirkningsfrekvensen mellom de to virkestoffene.

## 5 En legemiddeløkonomisk analyse av fesoterodin

### 5.1 Sokers legemiddeløkonomiske analyse

Fesoterodin sammenlignes med tolterodin SR, som er den mest brukte muskarinreseptorantagonisten i Norge i dag. Da de ulike virkestoffene i tablettform antas å ha tilsvarende effekt og bivirkninger (se kapittel 4), er det først og fremst prisen per daglig dosering som vil være av betydning for om fesoterodin er kostnadseffektivt i forhold til tolterodin SR. Prisen for fesoterodin er lik per tablett uavhengig av styrke, mens prisen per

tablett er høyere for pakningen med 28 tabletter enn for pakningen med 84 tabletter. Søker har derfor beregnet hvor stor andel av salget 28-pakningen kan utgjøre før fesoterodin ikke lenger er kostnadseffektivt i forhold til tolterodin SR. Følgende formel er brukt:

$$a * \text{pris}(\text{feso 28pakn, 4mg og 8mg}) + (1 - a) * \text{pris}(\text{feso 84 pak, 4mg og 8mg}) < y * \text{pris}(\text{tolte 4mg, 28 pakning}) + (1 - y) * \text{pris}(\text{tolte 4mg, 84 pakning})$$

Hvor a er prosentvis andel av salget av fesoterodin, 28-pakning, y er prosentvis andel av salget for tolterodin 4mg 28-pakning, og pris er AUP per tablett med styrke og pakningstørrelse på tilhørende produkt.

I følge formelen kan 28-pakning med fesoterodin utgjøre  $\leq 10\%$  av salget, hvis ikke salget av tolterodin SR 2 mg 28-pakning tas med og  $\leq 25\%$ , når salget av tolterodin SR 2 mg 28-pakning tas med.

## 5.2 Kostnader og kostnadseffektivitet

### 5.2.1 Urgeinkontinens

Fesoterodin og tolterodin ser ut til å ha lik effekt på behandling av urgeinkontinens og tilsvarende frekvens av bivirkninger. Det er heller ikke forventet at fesoterodin for urgeinkontinens vil utvide pasientgruppen som bruker muskarinreseptorantagonister.

Prisen for behandling med fesoterodin er lik den for behandling med tolterodin SR. Dermed kan det antas at kostnadseffektiviteten til de to legemidlene er tilsvarende og at utgiftene til behandling av urgeinkontinens med lekkasje ikke øker ved innvilgelse av refusjon for fesoterodin.

Søker har beregnet andelen salget av 28-pakningen kan utgjøre før fesoterodin ikke lenger er kostnadseffektivt i forhold til tolterodin. Siden tolterodin 2 mg først og fremst brukes av barn og fesoterodin ikke har en tilsvarende barnedosering, er beregningen uten tolterodin 2 mg den mest akutte. Søker antar at fesoterodin vil ta markedsandeler fra tolterodin ved nyforskrivning. Det er derfor naturlig å anta at fordelingen av pakningssalget for fesoterodin 4 og 8 mg vil tilsvare den for tolterodin 4 mg. Det medfører at så lenge prisen for fesoterodin ikke er høyere enn tolterodin 4 mg, kan bruken av fesoterodin antas å være kostnadseffektiv.

### 5.2.2 Overaktiv blære uten lekkasje

Overaktiv blære uten lekkasje er en tilstand som til nå ikke har hatt forhåndsgodkjent refusjon. For å kunne gi refusjon for denne tilstanden kreves det at tilstanden er alvorlig og at behandlingseffekten står i et rimelig forhold til kostnadene [11]. Søker har imidlertid kun påpekt vanskeligheter med å anslå hvor mange som lider av denne tilstanden og med å skille tilstanden fra urgeinkontinens med lekkasje. Det er dermed ikke tilstrekkelig dokumentert at overaktiv blære uten lekkasje er en alvorlig tilstand og at behandling av denne tilstanden med fesoterodin vil være kostnadseffektivt.

Søker påpeker at grensen mellom overaktiv blære uten lekkasje og urgeinkontinens med lekkasje kan oppfattes som veldig uklar for den praktiserende lege og at varierende

definisjoner gjør at blå resept for behandling av urgeinkontinens praktiseres forskjellig. Legemiddelverket mener refusjonsberettiget bruk på disse punktene er klar nok. Vi ser at det muligens kan bli en reduksjon i refusjon av utgifter til muskarinreseptorantagonister etter innføring av ny blåreseptordning, men da på grunn av at forskriver før ikke har vært klar over hvilke restriksjoner som har ligget i sykdomspunkt og vilkår. Eventuell tidligere forskrivning utenfor refusjonsberettiget bruk på blå resept, rettferdiggjør ikke utvidet refusjonsområde.

## 6 Konklusjon

Statens legemiddelverk vedtar at fesoterodin innvilges forhåndsgodkjent refusjon for behandling av urgeinkontinens med lekkasje, så lenge tablettprisen av fesoterodin 4 og 8 mg er lavere eller lik prisen for tolterodin SR 4 mg. På grunn av manglende dokumentasjon innvilges det ikke refusjon for fesoterodin mot overaktiv blære uten lekkasje.

Statens legemiddelverk, 14-05-2008.

Erik Hviding  
seksjonssjef

Urd Andestad  
forsker

## 7 Referanser

1. Abrams, P., et al., *The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society*. Urology, 2003. **61**(1): p. 37-49.
2. [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no). T13.2.2 Imperiøs vannlating og urgeinkontinens, 2008.
3. Bo, K., [*Pelvic floor muscle exercise and urinary incontinence--train yourself continent!*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2000. **120**(29): p. 3583-9.
4. Hannestad, Y.S., et al., *A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study*. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trondelag*. J Clin Epidemiol, 2000. **53**(11): p. 1150-7.
5. [www.legehandboka.no](http://www.legehandboka.no). Urgeinkontinens hos kvinner, 2008.
6. Irwin, D.E., et al., *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study*. Eur Urol, 2006. **50**(6): p. 1306-14; discussion 1314-5.
7. Stewart, W.F., et al., *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States*. World J Urol, 2003. **20**(6): p. 327-36.
8. Herbison, P., et al., *Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review*. BMJ, 2003. **326**(7394): p. 841-4.
9. *SPC for fesoterodin*.  
[http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame\\_61197.aspx](http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_61197.aspx) 2008.
10. Chapple, C., et al., *Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder*. Eur Urol, 2007. **52**(4): p. 1204-12.
11. *Forskrift om legemidler §14-13*. 1999.