



Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3. Følgende maksimalpriser for Urizia ble fastsatt 26-02-2014:

Varenummer	Styrke	Antall	Maks AIP	Maks AUP	Refusjonspris
055746	6 mg/0,4 mg	30 stk	298,01	424,90	424,90
060206	6 mg/0,4 mg	90 stk	894,02	1192,30	1192,30

Legemiddelverket har en pågående refusjonsrevurdering av de antimuskarine legemidlene, som kan endre forutsetningene vedtaket bygger på, og dermed også refusjonsvedtaket. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å innvilge midlertidig refusjon for Urizia til 31-12-2016.

Vedtaket trer i kraft 01-11-2015. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Bakgrunn:

Nedre urinveissymptomer (LUTS) kan oppstå som følge av benign prostatahyperplasi (BPH). BPH er hyppig forekommende hos eldre menn, og varierer fra å være asymptomatisk til tilstander som krever medisinsk behandling eller kirurgi. LUTS beskriver vannlatingsplager, og deles i lagrings symptomer bestående av sterk trang og økt hyppighet, samt nattlig vannlating, og tømningssymptomer bestående av svak stråle og etterdrypp. LUTS er en vanlig lidelse i den voksne mannlige befolkningen. Det er store individuelle variasjoner i hvor mye slike symptomer fra nedre urinveier påvirker livskvaliteten, men symptomene assosiert med LUTS kan være svært plagsomt for pasientene, og kan derfor i betydelig grad redusere deres livskvalitet [1, 2].

Behandling:

Medisinsk behandlingen av LUTS og BPH er ikke kurativ, men har symptomlindring og forbedring av livskvalitet som behandlingsmål. Graden av BPH klassifiseres i kliniske studier og i klinisk praksis ved hjelp av symptomskåreskjemaet International Prostate Symptom Score (IPSS), som er et spørreskjema vedrørende symptomer og livskvalitet.

For moderat til alvorlig LUTS er anbefalt behandling bruk av alfa-blokker, eventuelt supplert med PDE5-hemmere ved samtidig erektil dysfunksjon. I tilfeller av moderat til alvorlig LUTS med palpert forstørret prostata og/eller forekomst av prostata spesifikt antigen (PSA) $\geq 1,5\text{ng/ml}^3$, er en kombinasjonsbehandling av alfa-blokker og 5-alfareduktasehemmere anbefalt behandling. Dersom pasientene ikke responderer på bruken av alfa-blokkere, er tilleggsbehandling med antimuskariner et alternativ dersom LUTS



hovedsakelig er knyttet til blærelagrings symptomer som hyppig og kraftig vannlatingstrang og nattlig vannlating.

Norsk urologisk forening har publisert anbefalinger for allmennleger til behandling av LUTS [3]. Anbefalingene ble oppdatert i 2014, og er basert på retningslinjer fra European Association of Urology (EAU) og National Institute for Health and Care Excellence (NICE), samt gjeldende norske refusjonsvilkår. Anbefalingene er presentert i tabell 1.

Tabell 1: Medikamentell behandling av LUTS hos eldre menn

Indikasjon	Behandling	4-6 ukers kontroll	6 måneders kontroll
Mild LUTS (IPSS<8), eller moderat LUTS (IPSS≥8), men bevart livskvalitet	Livsstils-rådgivning ¹		
Moderat til alvorlig LUTS (IPSS ≥ 8)	Alfa-blokker PDE5-hemmer ⁵	Vurder tilleggshandling med mirabegron / antimuskarin ²	Dårlig behandlingseffekt, vurder henvisning til urolog
Moderat til alvorlig LUTS (IPSS≥8) og palpert forstørret prostata og/eller PSA ≥ 1,5 ng/ml ³	Kombinasjons-behandling: Alfa-blokker + 5-alfareduktase-hemmer	Vurder tilleggshandling med mirabegron / antimuskarin ²	Ved god behandlingseffekt - vurder seponering av alfa-blokker etter 6-12 mnd ⁴
			Ved god behandlingseffekt - vurder seponering av mirabegron / antimuskarin behandling ⁴
			Dårlig behandlingseffekt, vurder henvisning til urolog

- 1) Drikkemønster, vektreduksjon, økt fysisk aktivitet, optimalisert diabetesbehandling
- 2) Ved hovedsaklig blærelagrings symptomer som hyppig og kraftig vannlatingstrang og nattlig vannlating
- 3) PSA ≥ 1,5 ng/ml sannsynliggjør ikke bare en forstørret prostatakjertel, men også at det er en progressiv tilstand.
- 4) Be pasienten ta 2 uker behandlingspause (gjelder også kombinasjonstabletten).
- 5) Tadalafil (Cialis) 5 mg daglig dosering aktuell ved samtidig LUTS og erektil dysfunksjon

Kilde: Norsk urologisk forening

Alfa-blokkere:

For pasienter med moderat til alvorlig LUTS er bruk av alfablokker regnet som førstelinjebehandling. Selektive alfa-1-reseptorantagonister relaksere glatt muskulatur via postsynaptisk blokade i vev der stimulering av alfa-1-reseptorer gir økt kontraksjon. Midlene reduserer tonus i blærehalsen, interne sfinkter, prostatakapsel og proksimale urethra. De bedrer dermed tømmingsmotstanden i blærehalsen, noe som kan gi raskere vannlating og redusere volumet av resturin[4]. Det finnes flere virkestoffer som er aktuelle ved behandling med alfa-blokkere i forbindelse med BPH, men tall fra reseptregisteret viser at tamsulosin er mest brukt.

Tamsulosinpreparatene inneholder 0,4 mg av virkestoffet tamsulosinhydroklorid og kommer i forskjellige former som kapsler med modifisert frisetting, depottabletter og depotkapsler. Anbefalt dosering er 0,4 mg per dag. Preparatene står på byttelista, og er regulert av



trinnpris. Refusjonsberettiget bruk er relatert til LUTS i forbindelse med moderat til alvorlig BPH på visse vilkår¹.

Kombinasjonsbehandling:

Dersom det ikke oppnås ønsket effekt, hovedsakelig på blærelagrings symptomer, ved monoterapi med alfablokker, anbefales det tilleggsbehandling med mirabegron eller antimuskariner. Mirabegron har avslappende effekt på glatt blæremuskulatur via sin virkning på adrenerge beta-3-reseptorer, mens antimuskarinene blokkerer perifere muskarinreseptorer. Refusjonsberettiget bruk er knyttet til motorisk hyperaktiv blære med lekkasje (urge-inkontinens). Virkestoffet solifenacinsuksinat er det mest brukte av antimuskarinene ifølge tall fra reseptregisteret. Anbefalt dose er 5 mg en gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg solifenacinsuksinat én gang daglig etter behov[5].

Urizia:

Urizia er en kombinasjon av de to virkestoffene tamsulosin og solifenacin som begge har forhåndsgodkjent refusjon til behandling av henholdsvis BPH og urge-inkontinens. Kombinasjonsbehandlingen er også en del av det anbefalte behandlingsregime for pasienter med LUTS/BPH gjennom retningslinjer publisert av Norsk urologisk forening. Hver tablett inneholder et lag med 6 mg solifenacinsuksinat, tilsvarende 4,5 mg solifenacin fri base, og et lag med 0,4 mg tamsulosinhydroklorid, tilsvarende 0,37 mg tamsulosin fri base. Anbefalt dosering for voksne menn, inkludert eldre, er en tablett daglig. Urizia har indikasjon for behandling av moderate til alvorlige symptomer ved blærefylling og blæretømming forbundet med benign prostatahyperplasi hos menn som ikke i tilstrekkelig grad responderer på monoterapibehandling[6].

Legemiddelverket anser de faglige kriteriene i legemiddelforskriften §14-13, relatert til sykdommens alvorlighet og langvarighet som oppfylt.

Dokumentasjon av klinisk effekt:

Virkestoffene tamsulosin og solifenacin har vært markedsført i flere år, og klinisk effekt av disse virkestoffene hver for seg er dokumentert i en rekke studier. Astellas AS (søker) har sendt inn en oversikt over relevante studier som dokumenterer den kliniske effekten av disse virkestoffene individuelt. Søker har også sendt inn dokumentasjon av klinisk effekt og sikkerhet på kombinasjonen tamsulosin/solifenacin (Urizia) basert på de kliniske studiene SATURN, NEPTUNE I, NEPTUNE II.

SATURN [7]:

Fase-II studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av en kombinasjon med tre forskjellige doser solifenacin (3 mg, 6 mg, 9 mg) og 0,4 mg tamsulosin, med 0,4 mg tamsulosin monoterapi. Hovedmålet med studien var å vise overlegen klinisk effekt med Urizia sammenlignet med tamsulosin monoterapi på total IPSS hos menn med LUTS forbundet med BPH. I tillegg ble sikkerhet og effekt på livskvalitet undersøkt.

¹ Vilkår 109: Refusjon ytes kun når det kan dokumenteres at pasienten har moderate eller alvorlig prostataplager (IPSS>8) og behov for symptomlindring. Behandlingen skal evalueres etter 6 måneder og seponeres dersom ønsket effekt ikke er oppnådd.



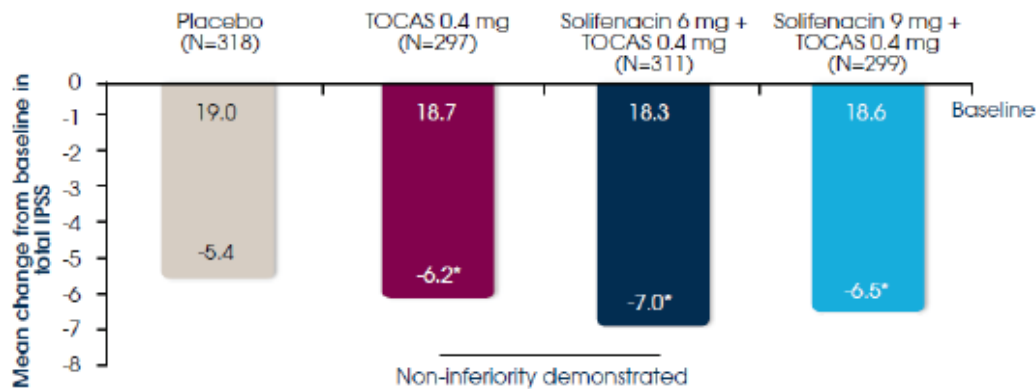
Hovedmålet ble ikke nådd i den totale studiepopulasjonen, men det ble signifikant forbedring i klinisk effekt i en subgruppe av pasienter med blæretømming- og utpregede blærelagrings symptomer. Denne gruppen hadde også signifikant forbedring i livskvalitet, målt ved IPSS-QoL. Når det gjaldt sikkerhet ble Urizia godt tolerert av pasientene, og bivirkningsprofilen var tilsvarende som for de individuelle virkestoffene.

NEPTUNE I [8]:

Fase-III kontrollert randomisert studie med 1334 mannlige deltagere. Hovedmålet med studien var å bekrefte funnene fra SATURN i en større pasientpopulasjon med hensyn på effekt og sikkerhet. Pasientpopulasjonen besto av menn med LUTS/BPH som hadde utpregede blærelagrings symptomer. Primærendepunktene for klinisk effekt var total IPSS og Total Urgency and Frequency Score (TUFS).

Studien var designet med mål om å vise at Urizia var bedre enn placebo og minst like god som tamsulosin monoterapi med hensyn på IPSS (non-inferiority), samt at Urizia var bedre enn både placebo og tamsulosin monoterapi med tanke på TUFS (superiority). Resultatene fra studien demonstrerte at begge disse målene ble tilfredsstilt (Figur 1 og 2).

Figur 1: Gjennomsnittlig endring fra baseline på IPSS.



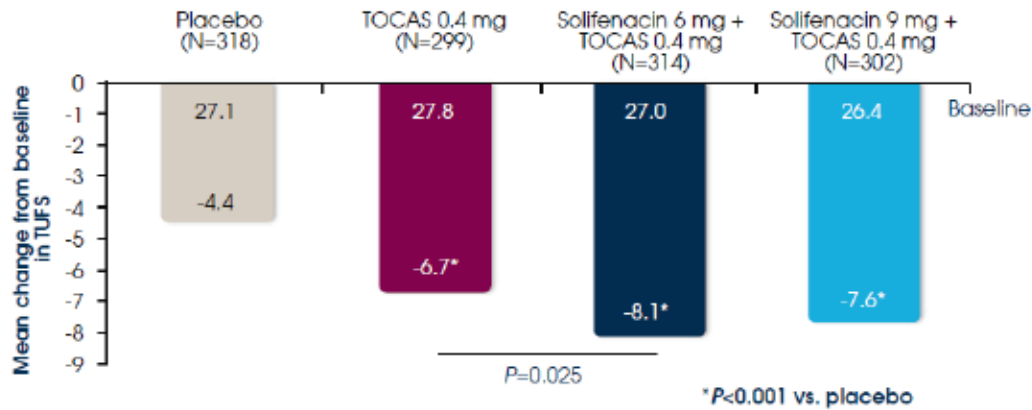
*Statistically significant vs placebo

TOCAS: Tamsulosin Oral Controlled Absorption system

IPSS: International Prostate Symptom Score



Figur 2: Gjennomsnittlig endring fra baseline på TUFs:



*Statistically significant vs placebo

TOCAS: Tamsulosin Oral Controlled Absorption system

TUFs: Total Urgency and Frequency Score

Sikkerhet og effekt på livskvalitet også ble undersøkt i studien, og viste tilsvarende resultater som i SATURN studien.

NEPTUNE II [9]:

Fase-III oppfølgingsstudie designet for å fange opp langtidseffekter av Urizia på pasienter med LUTS/BPH med utpregede blærelagringsymptomer. Resultatene viste at funnene fra NEPTUNE I opprettholdt seg over tid, med en studieperiode på opptil 52 uker.

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

Helseøkonomisk analyse:

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse der fri kombinasjon av tamsulosin og solifenacin brukes som komparator til Urizia. Tall fra reseptregisteret viser at tamsulosin er den mest brukte alfablokkeren, mens solifenacin er mest brukt blant antimuskarinene[10]. Komparatoren regnes derfor å være relevant.

I en kostnadsminimeringsanalyse antas det at den kliniske effekten mellom komparatorene er likeverdige slik at analysen reduseres til en sammenligning av kostnader. Søker har ikke levert dokumentasjon som direkte sammenligner klinisk effekt av Urizia med fri kombinasjon av tamsulosin og solifenacin. Legemiddelverket mener likevel det er sannsynlig at den kliniske effekten av Urizia, (kombinasjon 6 mg solifenacin, 0,4 mg tamsulosin) er sammenlignbar med fri kombinasjon av 5 mg solifenacin og 0,4 mg tamsulosin.

I kostnadsminimeringsanalysen har søker sammenlignet kostnadene for Urizia med komparator med hensyn på pris per pakning og pris per dag. Resultatene er presentert i tabell 2-3.



Tabell 2: Legemiddelkostnader per pakning

Preparat	Per pakning			
	Antall	AIP	AUP	Refusjonspris
Urizia 6 mg/0,4 mg (solifenacin/tamsulosin)	30	298,01	424,90	424,90
	90	894,02	1192,30	1192,30
Vesicare 5 mg (solifenacin)	30	241,40	352,10	352,10
	90	724,20	973,70	973,70
	100	804,67	1077,30	1077,30
Omnice 0,4 mg (tamsulosin)	30	81,00	139,60	114,50
	90	243,00	354,10	259,00
Vesicare 5 mg + Omnice 0,4 mg	30	322,40	491,70	466,60
	90	967,20	1327,80	1232,70
	90/100			
Prisforskjell Urizia vs Vesicare + Omnice	30	-24,39	-66,80	-41,70
	90	-73,18	-135,50	-40,40
	90/100			

Tabell 3: Legemiddelkostnader per dag

Preparat	Per dag			
	Antall	AIP	AUP	Refusjonspris
Urizia 6 mg/0,4 mg (solifenacin/tamsulosin)	30	9,93	14,16	14,16
	90	9,93	13,25	13,25
Vesicare 5 mg (solifenacin)	30	8,05	11,74	11,74
	90	8,05	10,82	10,82
	100	8,05	10,77	10,77
Omnice 0,4 mg (tamsulosin)	30	2,70	4,65	3,82
	90	2,70	3,93	2,88
Vesicare 5 mg + Omnice 0,4 mg	30	10,75	16,39	15,55
	90	10,75	14,75	13,70
	90/100	10,75	14,71	13,65
Prisforskjell Urizia vs Vesicare + Omnice	30	-0,81	-2,23	-1,39
	90	-0,81	-1,51	-0,45
	90/100	-0,81	-1,46	-0,40

Resultatene fra kostnadsminimeringsanalysen viser at behandling med Urizia er et rimeligere alternativ enn behandling bestående av fri kombinasjon av 0,4 mg tamsulosin og 5 mg solifenacin.

En optimal tilnærming ville vært å sammenligne prisen for Urizia med alle kombinasjoner av alfa-blokkere og antimuskariner, forutsatt at effekten av de ulike virkestoffene kan vurderes som likeverdige. Da tamsulosin er den rimeligste alfa-blokkeren er det i hovedsak valget av antimuskarin som vil slå ut her. Grunnet pågående revurdering av refusjonsstatus for



disse virkestoffene velger Legemiddelverket å se bort fra dette i denne omgang, men det vil vurderes på nytt ved eventuell fornyelse av dette refusjonsvedtaket.

Legemiddelverket vurderer at kostnadene ved bruk av Urizia står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling og derfor tilfredsstillende legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht kostnadseffektivitet

Budsjettkonsekvenser:

Siden behandlingen med Urizia er kostnadsbesparende sammenlignet med dagens praksis (virkestoffene i fri kombinasjon) er konsekvensen av forhåndsgodkjent refusjon en reduksjon av Folketrygdens utgifter. Søker anslår denne til 67 142 kroner spart i 2018. Det er grunn til å tro at dette er noe optimistisk med tanke på at en del av dagens pasienter ikke får kombinasjonsbehandling, selv om det er indikasjon for det (betydelig unmet need). Legemiddelverket har imidlertid ikke vektlagt dette i beslutningen da vedtaket kun er midlertidig.

Tabell 5: Budsjettkonsekvenser beregnet av søker

2014	2015	2016	2017	2018
-NOK 32 899	-NOK 41 038	-NOK 50 555	-NOK 61 198	-NOK 67 142

Konklusjon:

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Refusjonssøknaden oppfylder alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

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 30-01-2014. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 160 dager.



13.10.2015

14/01515-10

Seksjon for legemiddelrefusjon/ Rita Hvalbye

side 9 av 10

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."

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
Seksjonssjef

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet postmottak@hod.dep.no
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Urd.Andestad@helsedir.no
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde, helene.winde@helfo.no



Referanser

1. Coyne, K.S., et al., *The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS*. BJU Int, 2009. **103 Suppl 3**: p. 4-11.
2. Fourcade, R.-O., et al., *Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia*. World journal of urology, 2012. **30**(3): p. 419-426.
3. Norsk urologisk forening. *Norsk urologisk forenings anbefalinger for allmennleger*. 2014; Available from: http://legeforeningen.no/PageFiles/96340/LUTS_ver_jan_2014.pdf.
4. Norsk legemiddelhandbok. *L8.4 Adrenerge alfa-1-reseptorantagonister*. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/62306/?ids=62309#i62309>.
5. Statens Legemiddelverk, *Preparatomtale Vesicare*.
6. Statens Legemiddelverk, *Preparatomtale Urizia*.
7. Van Kerrebroeck, P., et al., *Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN)*. Eur Urol, 2013. **64**(3): p. 398-407.
8. van Kerrebroeck, P., et al., *Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial*. Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 1003-12.
9. Drake, M.J., et al., *Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension*. Eur Urol, 2015. **67**(2): p. 262-70.
10. Folkehelseinstituttet. *Statistikk fra reseptregisteret*. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.